

Univerzita Karlova v Praze
Farmaceutická fakulta v Hradci Králové
Katedra farmaceutické chemie a kontroly léčiv



Oximy jako léčiva

Oximes as Drugs

(diplomová práce)

Vedoucí diplomové práce: doc. RNDr. Veronika Opletalová, Ph.D.

Hradec Králové, 2009

Jana Švehlová

Prohlašuji, že tato práce je mým původním autorským dílem, které jsem vypracovala samostatně. Veškeré zdroje, z nichž jsem při zpracování čerpala, jsou uvedeny v seznamu použité literatury a v práci řádně citovány.

Ráda bych poděkovala doc. RNDr. Veronice Opletalové, Ph.D. za odborné vedení a všestrannou pomoc při vypracování této práce.

Obsah:

Seznam zkratk.....	6
Souhrn	7
Summary	9
1. Úvod a cíl práce.....	11
2. Léčiva obsahující v molekule oximovou nebo amidoximovou skupinu.....	13
2.1 Reaktivátory acetylcholinesterasy	14
2.1.1 Organofosforové sloučeniny	14
2.1.2 Otrava organofosforovými sloučeninami.....	16
2.1.3 Terapie otravy organofosforovými sloučeninam	16
2.1.4 Reaktivátory AChE	17
2.1.5 Mechanismus působení oximů.....	20
2.1.6 Shrnutí.....	22
2.2 Roxithromycin.....	22
2.3 Cefalosporiny.....	24
2.4 Fluvoxamin.....	27
3. Potenciální léčiva kardiovaskulárních chorob ze skupiny oximů a amidoximů.....	29
3.1 Istaroxim a jeho analoga v léčbě srdečního selhání	30
3.1.1 Srdeční selhání	30
3.1.2 Istaroxim a jeho analoga.....	31
3.2 Vasorelaxačně působící oximy	34
3.2.1 Oxid dusnatý.....	34
3.2.2 Oximy jako donory NO v krevním řečišti.....	34
3.3 Oximy v boji proti ateroskleróze	36
3.3.1 Ateroskleróza.....	36

3.3.2	Antiaterosklerotické oximy	37
4.	Oximy s antidiabetickým působením.....	39
4.1	Diabetes mellitus druhého typu.....	40
4.2	Nová antidiabetika ze skupiny oximů.....	40
5.	Oximy jako potenciální antivirová, antibakteriální a antimykotická léčiva	45
5.1	Oximy s antivirotickými účinky	46
5.1.1	Pikornaviry	46
5.1.2	Pirodávir a jeho obměny.....	47
5.1.3	<i>Enterovirus typ 71</i> a jeho léčba pomocí oximů	49
5.1.4	Virus lidské imunodeficiency	51
5.1.5	Oxim SCH-C a mechanismus zásahu proti HIV-1	51
5.1.6	Inhibitory reverzní transkriptasy	53
5.1.7	Shrnutí	55
5.2	Antimikrobiálně působící oximy	55
5.2.1	Látky s účinkem proti <i>Pneumocystis carinii</i>	55
5.2.2	Oximy s antibakteriálními účinky	59
5.3	Látky s antifugálními účinky.....	63
6.	Závěr	66
7.	Seznam použité literatury	68

Seznam zkratek

AHA	acethydroxamová kyselina
ACh	acetylcholin
AChE	acetylcholinesterasa
CP	<i>Chlamydia pneumoniae</i>
EV71	<i>Enterovirus typ 71</i>
FAL	formaldoxim
FAM	formamidoxim
HIV	virus lidské imunodeficiency
HI-6	asoxim
HRV	rhinoviry
LDL	lipoproteiny o nízké hustotě
LüH	obidoxim
Na ⁺ /K ⁺ -ATPasa	sodno-draselná adenisintrifostátová pumpa
NNIRT	nenukleosidové inhibitory reverzní transkriptasy
NO	oxid dusnatý
OPC	organofosforové sloučeniny
PPAR α , PPAR γ	jaderné receptory aktivované peroxisomovými proliferátory
RNA	ribonukleová kyselina
RX	roxithromycin
SERCA2a	vápníková pumpa sarkoplazmatického retikula, podtyp 2a
TMB-4	trimedoxim
TZD	thiazolidindiony
2-PAM	pralidoxim

Souhrn

Cílem této práce je zpracovat údaje o léčivech a potenciálních léčivech ze skupiny oximů a amidoximů. První část práce obsahuje informace o již používaných léčivech, ve druhé jsou potenciální léčiva z řad oximů a amidoximů.

Nejzásadnější uplatnění našly oximy jako reaktivátory acetylcholinesterasy (AChE). Oximovou skupinu ve své struktuře obsahuje také makrolidové antibiotikum roxithromycin (RX), stejně tak některá cefalosporinová antibiotika druhé, třetí a čtvrté generace. Dalším zástupcem oximů používaných ve farmakoterapii je antidepresivum fluvoxamin, selektivní inhibitor zpětného vychytávání serotoninu (SSRI).

Mezi potenciální léčiva ovlivňující kardiovaskulární systém patří istaroxim a jeho analoga, která působí pozitivně inotropně. Formaldoxim, acethydroxamová kyselina a formamidoxim účinkují jako donory oxidu dusnatého (NO) a některé oximy mohou snižovat množství cholesterolu v krvi. Oximy s 5-benzyl-2,4-thiazolidindionem v molekule a novější oximy, v jejichž struktuře byla thiazolidindionová skupina zaměněna za α -substituovanou- β -fenylpropionovou by mohly nalézt uplatnění při léčbě diabetu.

Ze struktury pirodaviru a plekonarilu byly odvozeny antivirotické působící oximy proti pikornavirům. Látka SCH-C, specifický antagonist receptoru CCR5, a nenukleosidové inhibitory reverzní transkriptasy (NNIRT) z řad oximů, vykazují aktivitu proti viru HIV-1.

Sloučeniny, které ve své struktuře obsahují benzofuranovou funkci se staly předlohou pro oximy s antibakteriálním účinkem. Antibakteriální a mírné antituberkulotické účinky mají také amidoximy a oximy nesoucí pyrazinový kruh. Oximy, které vznikly převrácením methylenoximové (C=N-O) skupiny ve struktuře oxikonazolu, poskytly velice účinné antifugální látky.

Oximy našly široké uplatnění v mnoha skupinách léčiv. Důležité jsou především reaktivátory AChE, tedy látky využitelné nejen při otravě nervovými plyny, ale také herbicidy a pesticidy. Potencionální léčiva,

o kterých pojednává část této práce, možná nenaleznou uplatnění ve farmakoterapii. I přesto jsou oximová a amidoximová skupina vhodné pro obměny stávajících a hledání nových léčiv.

Summary

This thesis aims at the processing data about existing and potential drugs of the oximes and amidoximes groups. First section contains information on existing drugs; second section focuses on the potential chemicals from the groups of oximes and amidoximes

For the most part, oximes have been used as acetylcholinesterase-reactivating agents. The oxime group is contained in the structure of the macrolide antibiotic roxithromycin (RX) and also in the structure of some cephalosporin antibiotics of the second, third and fourth generation. Another representative of oximes used in pharmacotherapy is the antidepressant fluvoxamine, a selective serotonin reuptake inhibitor (SSRI).

Potential pharmaceuticals influencing the cardiovascular system include istaroxime and its analogues which are positively inotropic. Formamidoxime, acetohydroxamic acid and formamidoxime function as nitric oxide donors and certain oximes may reduce cholesterol levels in blood.

Oximes, whose molecules contain 5-benzyl-2,4-thiazolidinedione, and newer oximes in which the thiazolidinedione has been substituted with α -substituted β -phenylpropionic moiety may be used for treating diabetes.

Oximes working as antiviral agents against picornaviruses have been derived from the structures of pirodavir and pleconaril. SCH-C is a specific antagonist of the CCR5 receptor and non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors have proven active against HIV-1.

Substances containing the benzofurane function in their structure have become models for oximes with antibacterial effects. Antibacterial as well as mild antituberculosis effects have been determined for amidoximes and oximes carrying the pyrazine ring. Oximes emerging from the reversal of methylenoxime (C=N-O) group in the structure of oxiconazole have provided strong antifungal agents.

Oximes have been used in a wide range of pharmaceutical chemicals. In particular, acetylcholinesterase reactivators are important, as they may be

applied in the cases of nerve gas as well as herbicide and pesticide poisoning. Potential pharmaceuticals discussed in this thesis may not become useful in pharmacotherapy. However, oxime and amidoxime groups can be seen as suitable alternatives with existing drugs and searching for new ones.

1. Úvod a cíl práce

Z chemického hlediska jsou oximy kondenzační produkty aldehydů nebo ketonů s hydroxylaminem. Oximy jsou široce zastoupeny v mnoha skupinách léčiv a navíc jsou předmětem neustálého badání a nalézání léčiv nových.

Dlouhou dobu byly v popředí zájmu hlavně reaktivátory acetylcholinesterasy (AChE), které slouží jako antidota při otravách organofosforovými sloučeninami (OPC). Vzhledem k tomu, že nervově paralytické plyny ze skupiny (OPC) se vyznačují vysokou toxicitou a jsou nejvýznamnější a nejnebezpečnější skupinou bojových chemických látek, je to zcela pochopitelné.

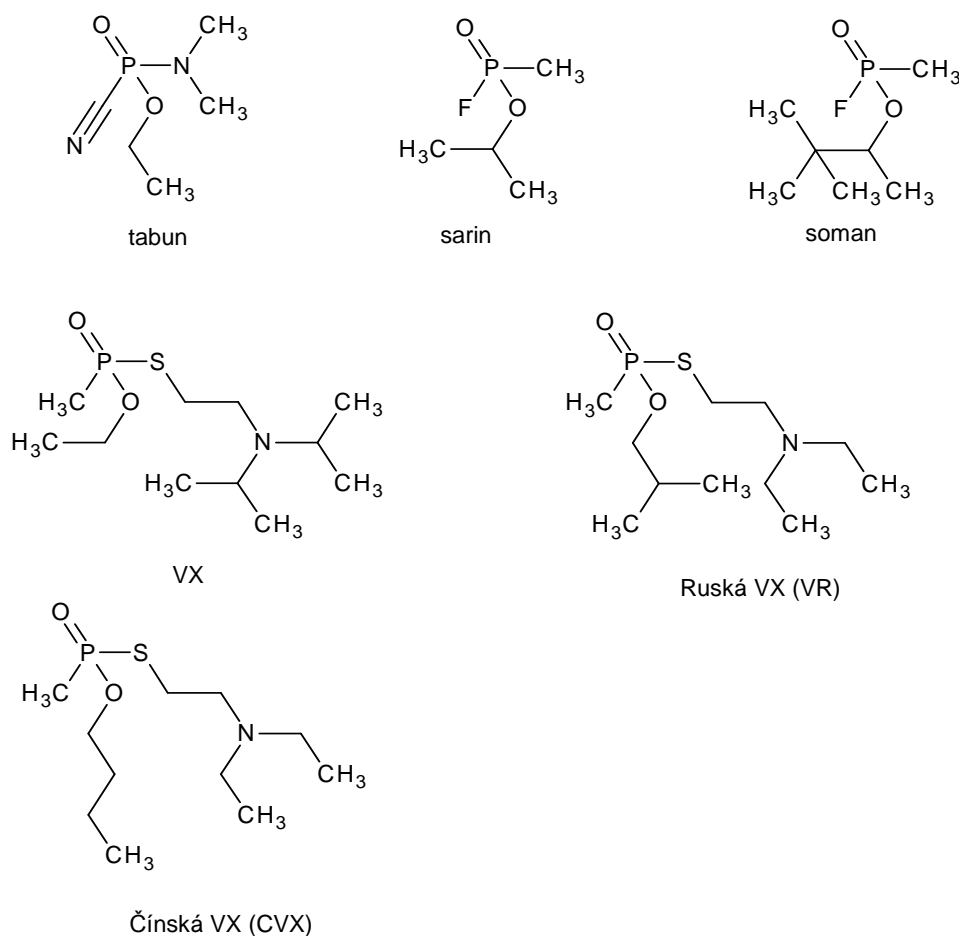
Reaktivátorům AChE je tedy věnována podstatná část této práce, jejímž cílem je představit jednak již zavedená léčiva, ale také látky, které by mohly v budoucnu poskytnout účinnou a bezpečnější variantu dosud používaných léčiv. Při jejich přípravě se vychází převážně ze známých sloučenin zavedením oximu do struktury, popřípadě záměnou části molekuly za oxim. Zatím bylo nalezeno mnoho terapeutických skupin, ve kterých by oximy mohly najít uplatnění, navíc amidoximy se zdají být vhodnými proléčivy některých léčiv ze skupiny amidinů.

2. Léčiva obsahující v molekule oximovou nebo amidoximovou skupinu

2.1 Reaktivátory acetylcholinesterasy

2.1.1 Organofosforové sloučeniny

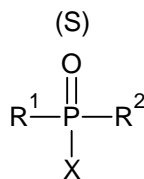
Oximy, jako reaktivátory AChE, jsou jedinými látkami, které kauzálně léčí otravu OPC. Ty jsou běžně používány k hubení škůdců a přenašečů nemocí, patří sem i skupina tzv. bojových plynů. Hlavním toxikologickým mechanismem OPC je inhibice AChE. AChE je enzym životně důležitý, stejně tak i jeden z neúčinnějších vůbec. Jediná jeho molekula je schopná hydrolyzovat 6×10^5 molekul acetylcholinu (ACh) za minutu. Oximy reaktivují inhibovanou AChE, naneštěstí ale neexistuje žádný takový, který by byl účinným reaktivátorem AChE, inhibované všemi známými OPC.¹ Chemické struktury nejznámějších nervově paralytických sloučenin jsou uvedeny na Obr. 1.



Obr. 1 Chemické vzorce bojových plynů

OPC a jejich aktivní metabolity jsou elektrofilní molekuly s poměrně vysokou schopností fosforylovat nebo fosfonylovat hydroxylovou skupinu serinu nacházejícího se v aktivním místě AChE. Při této reakci dojde k odštěpení odstupující skupiny OPC a vzniku kovalentní vazby s AChE přes serinový hydroxyl. Komplex AChE-inhibitor je velice stabilní a jen pomalu dochází k jeho regeneraci spontánní hydrolyzou. Během doby, kdy je AChE inhibovaná, hromadí se ACh v nervosvalových a nervových synaptických štěrbinách, což vede k hyperstimulaci cholinergních receptorů a dochází tak v podstatě k otravě endogenním ACh.¹

OPC navíc mohou interagovat (inhibovat) s dalšími serinovými esterasami, mohou přímo působit na muskarinových a nikotinových receptorech a modulují tak funkci těchto receptorů, navíc mohou indukovat vznik orgánových lézí.¹ Obecný vzorec OPC je na Obr. 2.



Obr. 2 Obecný vzorec OPC. Substituenty R^1 a R^2 jsou alkyl, alkoxy, alkylthio nebo alkylamidová skupina a substituent X je tzv. odstupující skupina (nejčastěji esterová, kyanová skupina nebo halogen)

Nejběžnější cestou metabolismu OPC je hydrolýza, jejímž výsledkem je odtržení labilní odstupující skupiny. Produkty hydrolýzy jsou vylučovány močí a slouží jako ukazatelé expozice OPC. Jsou to: dimethylfosfát, dimethylthiofosfát, dimethyldithiofosfát, dimethylfosfotionát, diethylfosfát, diethylthiofosfát, diethyldithiofosfát a diethylfosfotionát. Protože OPC insekticidy se liší strukturou odstupující skupiny, stupeň jejich hydrolýzy je různý, navzdory jednoduchosti výsledných metabolitů v moči. Enzymy

způsobující hydrolýzu OPC, a tedy jejich inaktivaci, jsou přítomny v mnoha tkáních a vysokou aktivitu mají zejména v játrech, střevech a plazmě.¹

2.1.2 Otrava organofosforovými sloučeninami

Akutní cholinergní krize následuje po expozici OPC a její příznaky vyplývají z hyperstimulace muskarinových receptorů (bradykardie, bronchokonstrikce, bronchiální hypersekrece, hypotenze, zvýšená gastrointestinální motilita, křeče břicha, mióza, hypersalivace), dále nikotinových receptorů (hypertenze, tachykardie, fibrilace, fascikulace, nekróza příčně pruhovaných svalů) a centrálních muskarinových a nikotinových receptorů (třes, nekoordinované pohyby, záchvaty, centrální útlum dýchání, koma, smrt). Ke smrti dochází v důsledku respiračního selhání, popřípadě srdeční zástavy.¹

2.1.3 Terapie otravy organofosforovými sloučeninami

Vzhledem k bezprostřednímu ohrožení života v případě závažných intoxikací musí být terapie zahájena co nejdříve. První pomoc při otravě OPC by měla zahrnovat: podání látek specificky zabraňujících toxickému účinku OPC – antidot (funkčních a kauzálních), zamezení dalšího pronikání jedu do organismu a zabezpečení základních životních funkcí.²

Funkční antidota – anticholinergika - zabraňují nadměrné stimulaci cholinergních receptorů tím, že znemožňují navázání ACh na tyto receptory. Lékem volby je atropin, který antagonizuje účinek nahromaděného ACh především na periferních muskarinových receptorech. Méně ovlivňuje centrální příznaky, neboť obtížně prostupuje hemato-encefalickou bariérou. Nikotinové příznaky intoxikace nejsou atropinem prakticky ovlivněny. V případě těžkých intoxikací je možné doplnit atropinizaci podáváním jiných anticholinergik s převahou centrálního účinku. Může to být např. benaktyzin, pro nějž je charakteristický centrální antimuskarinový účinek, jako další vhodná

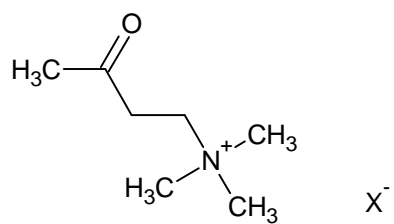
anticholinergika s převahou centrálního účinku se jeví biperiden nebo skopolamin.²

Kauzálními antidoty jsou reaktivátory AChE, tedy oximy. Základní antidotní terapie je obvykle doplněna antikonvulzivní terapií z důvodu potřeby zabránit záchvatům CNS, které vedou k tonicko-klonickým generalizovaným křečím a následnému poškození některých struktur CNS. Lékem volby je diazepam, je možné použít také alprazolam nebo klonazepam. V případě závažné intoxikace je třeba také počítat s umělou ventilací spojenou s oxygenoterapií.²

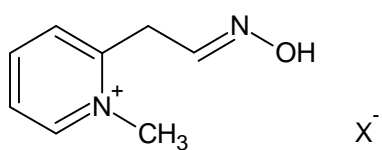
Vzhledem k vysoké toxicitě a rychlosti působení OPC nabývají na významu ochranná a preventivní opatření s cílem zabránit průniku jedu do organismu.² Kromě ochranného oděvu a plynové masky existuje i farmakologická profylaxe otravy. K té se používají reverzibilní karbamátové inhibitory cholinesteras – především pyridostigmin, a to za účelem dočasné ochrany části AChE před následným účinkem OPC především na periferii, protože v terapeutických dávkách pyridostigmin neprostupuje hematoencefalickou bariérou.²

2.1.4 Reaktivátory AChE

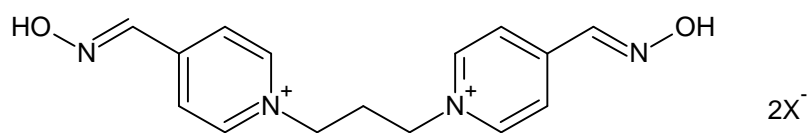
První úspěšná reaktivace (*in vitro*) inhibované AChE byla provedena pomocí hydroxylaminu v roce 1951. V dalších letech byl vývoj specifických antidot založen na předpokladu, že úspěšné regenerace inhibovaných enzymů lze dosáhnout nukleofilním atakem použitím sloučenin strukturálně podobných ACh, to znamená s kvartérní amoniovou skupinou v molekule. Takže pralidoxim (2-PAM), první pyridiniový oxim (1956), může reaktivovat inhibovaný enzym milionkrát rychleji než hydroxylamin. Další výzkumy v této oblasti dospěly k syntéze bis-pyridiniových oximů: trimedoximu (TMB-4), obidoximu (LüH-6), asoximu (HI-6), a HLö-7. Tyto oximy byly připraveny a zavedeny jako antidota v letech 1957, 1964, 1967 a 1986. Jejich struktury a struktura ACh jsou na Obr. 3.



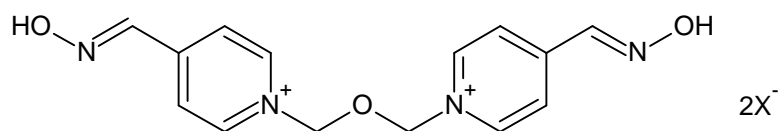
acetylcholin



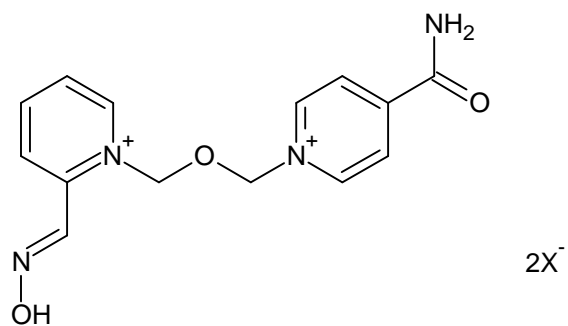
2-PAM



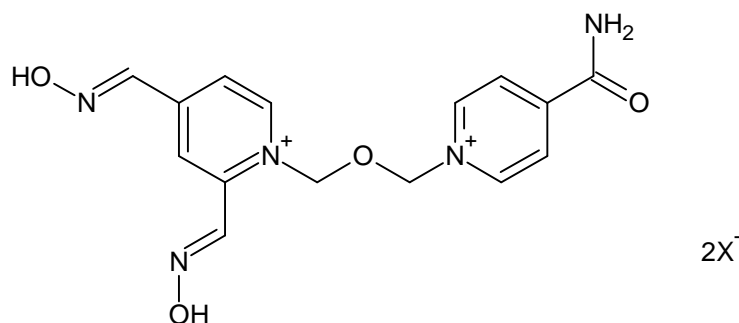
TMB-4



LüH-6



HI-6



HLö-7

Obr. 3 Chemické vzorce reaktivátorů AChE

Dodnes bylo provedeno mnoho pokusů vylepšit antidotní vlastnosti běžných mono- a bis-pyridiniových mono- nebo di-oximů obměnou jejich struktury, např. zavedením dalších heterocyklických systémů, jako jsou imidazolové, chinuklidinové, pyridinoimidazolové, pyridino-chinuklidinové a chinuklidono-imidazolové skupiny. Navzdory intenzivním výzkumným aktivitám na toto téma ale zůstávají 2-PAM, TMB-4, LüH-6, HI-6 a HLö-7 dominantními oximy.

Pyridiniové oximy se vyrábějí ve formě různých solí (např. chlorid, bromid, jodid, laktát, methylsulfát, mesilát), které se liší stabilitou a rozpustností. Obecně jsou 2-PAM, TMB-4 a LüH-6 stabilní ve vodném prostředí a mohou tedy být připravovány v tekuté formě do ampulí, zatímco HI-6 a HLö-7 nejsou ve vodných roztocích stabilní, a proto musejí být při delším skladování uchovávány ve formě prášku pro přípravu roztoku v čase potřeby.

Komerčně dostupné jsou 2-PAM a jeho soli (např. chlorid, mesilát, methylsulfát, jodid) a LüH-6 ve formě chloridu. TMB-4 a HI-6 byly klinicky odzkoušeny, nicméně nyní jsou tyto oximy vyhrazeny pouze pro vojenské použití a jsou dostupné ve formě auto-injektorů v některých armádách. A

třebaže neexistují informace o klinickém používání HLö-6, jsou vyvíjeny i auto-injektory s tímto oximem.

2.1.5 Mechanismus působení oximů

Reaktivace inhibované AChE odejmutím fosforové části ze serinu AChE je považována za hlavní mechanismus účinku oximů. Meziproduktem při reaktivaci je komplex mezi inhibovaným enzymem a reaktivátorem. Komplex enzym-inhibitor-reaktivátor je následně rozštěpen a vzniká regenerovaný enzym. Reaktivaci AChE zachycuje Schéma 1.

Fosforylované nebo fosfonylované oximy, které vznikají během reaktivačního procesu, mohou být ale také potenciálními inhibitory cholinesteras a mohou způsobit reinhibici předtím reaktivovaného enzymu. Reinhibice AChE může být rychlejší než reaktivace v případě, kdy fosforylovaný nebo fosfonylovaný oxim inhibuje enzym vyšší rychlostí, než je rychlost jeho eliminace nebo rozpadu na netoxické produkty.

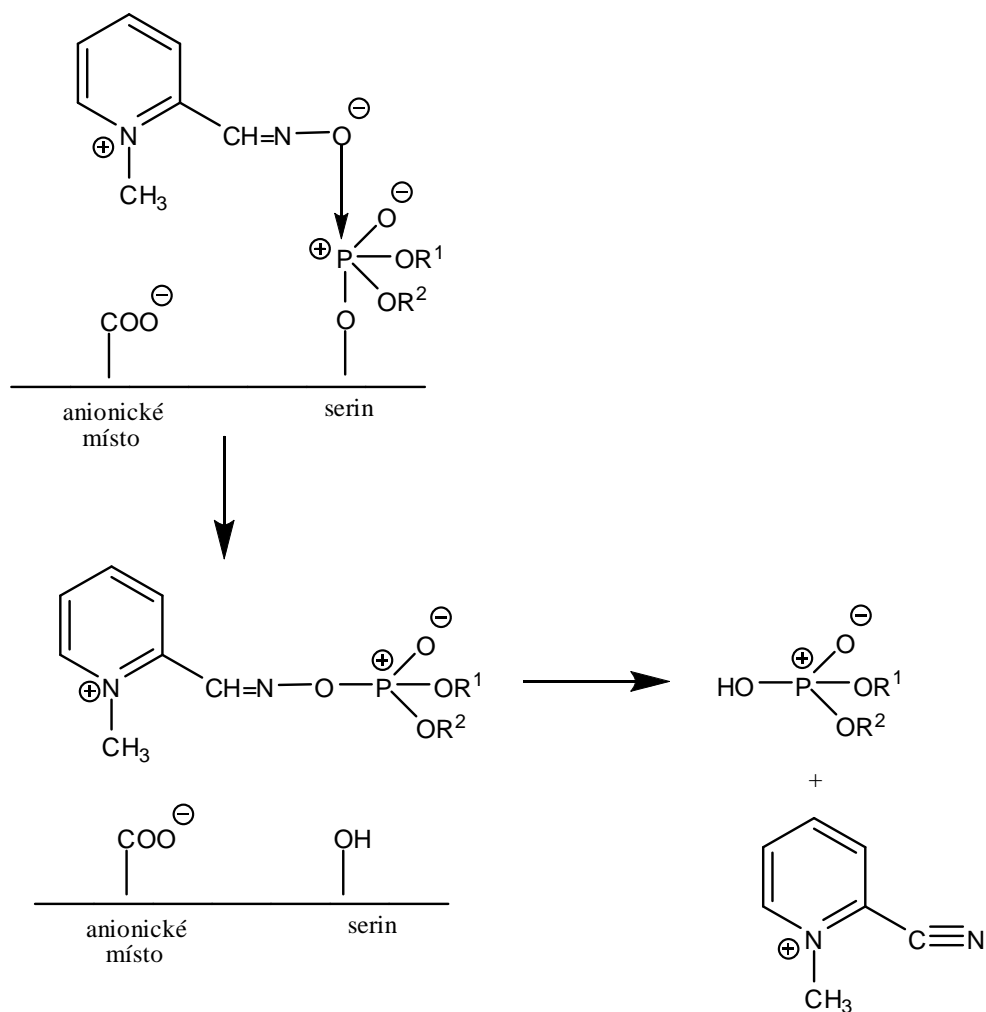


Schéma 1 Reaktivace AChE³

AChE inhibovaná OPC může ovšem podstoupit sekundární reakci, kterou je spontánní dealkylace rozštěpením vazby alkyl-kyslík (stárnutí). To vede k ireverzibilní inaktivaci enzymu. Rychlost stárnutí má velký vliv na léčebnou proceduru a terapeutickou účinnost antidot, protože „zestárlý“ enzym nemůže být oximy reaktivován. Je tedy žádoucí, aby byl oxim podán dříve, než komplex enzym-inhibitor zestárne. Kinetika stárnutí závisí na struktuře příslušné sloučeniny. Tak například dimethylfosforyl-AChE (vznikající např. působením malaoxonu) má mnohem kratší poločas stárnutí (asi 4 hodiny), než diethylfosforylovaný enzym (vznikající např. při otravě paraxonem).

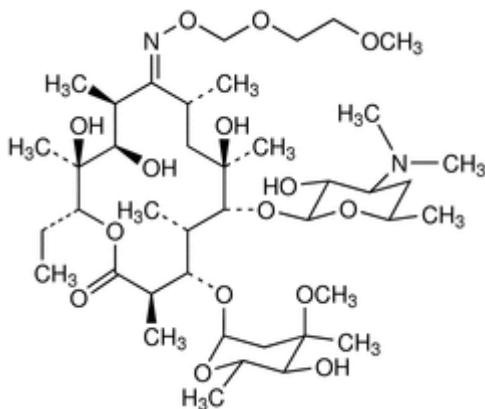
Oximy navíc nejsou stejně účinné proti různým OPC. Dokonce při stejném dávkovacím schématu je dosažena různá plazmatická koncentrace v závislosti na individuálních rozdílech. Ve snaze vědeckých týmů je tedy vyvinout oxim s univerzálním antidotním účinkem, to znamená oxim, který by byl relativně účinný proti všem OPC.

2.1.6 Shrnutí

Je mnoho faktorů, které ovlivňují účinnost oximů. Z nich jako nejvýznamnější stojí za zmínku inhibiční potenciál OPC a jejich farmakokinetika, kinetika stárnutí inhibované AChE, reaktivační vlastnosti oximů, a jejich farmakokinetika. Hodnocení účinnosti oximů u pacientů těžce otrávených OPC je komplikováno sedací, nutností umělé ventilace a dalšími terapeutickými opatřeními, stejně jako individuálními změnami klinického průběhu, který je dán rozdílností v množství a typu jedu a časem, který uplyne před zahájením léčby. Značné druhové rozdíly navíc překáží v extrapolaci experimentálních dat na člověka.

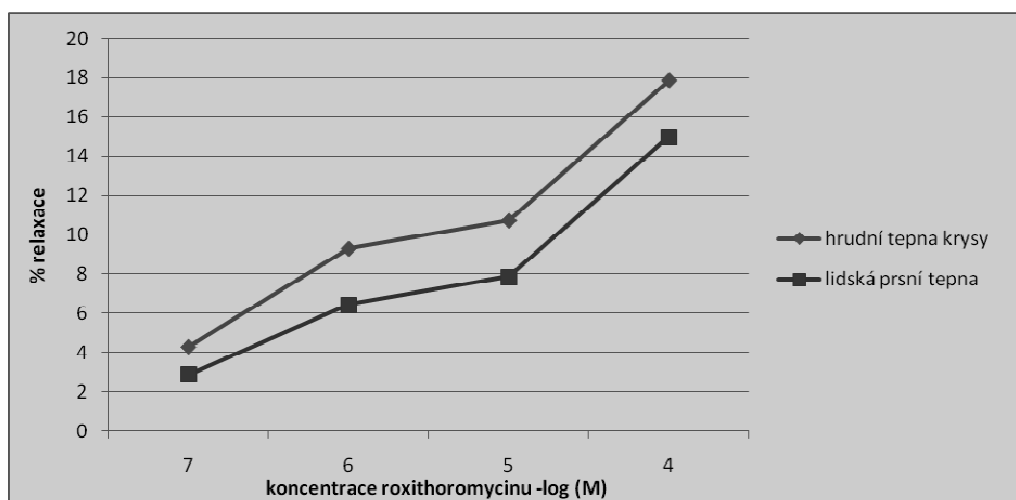
2.2 Roxithromycin

Roxithromycin (RX) je odvozen od erythromycinu přeměnou karbonylové skupiny v poloze 9 na substituovaný oxim. Je to makrolidové antibiotikum s poměrně úzkým spektrem, s výhodnými farmakokinetickými vlastnostmi a velmi dobrou tolerancí.⁴ Jeho vzorec je na Obr. 4.



Obr. 4 Roxithromycin

RX byl také použit při studiích v souvislosti s ovlivněním aterogeneze. Studie vycházejí z předpokladu, že zánět a bakteriální infekce hrají roli při aterogenezi a klinické patogenezi kardiovaskulárních chorob. Ke spojení infekčního agens, zánětu, aterogeneze a koronární ischemie dochází např. u infekcí vyvolaných mikroboem *Chlamydia pneumoniae* (CP). Tento intracelulární patogen bývá příčinou především infekcí respiračního traktu. Předpokládá se, že cílená terapie zaměřená proti CP může oddálit nebo předcházet rozvoji aterosklerózy a následně ischemickým příhodám. A právě makrolidy jsou jedním z vhodných kandidátů. Jedna ze studií ukázala, že antibiotická léčba makrolidy snížila u pacientů s akutním koronárním syndromem o 40 % výskyt srdečních příhod. Navíc bylo při *ex vivo* experimentech prokázáno, že RX působí vasodilatačně. Vasodilatace je zprostředkována vápníkem, ATP-dependentními K⁺ kanály a produkcí oxidu dusnatého a její míra je závislá na dávce.⁵ Graf 1 ukazuje tuto závislost.



Graf 1 Relaxace lidské prsní tepny a hrudní tepny krysy v závislosti na koncentraci RX⁵

Existují ovšem i studie, které u séropozitivních pacientů s CP neprokázaly prospěch makrolidové terapie, a také studie, které sice ukázaly, že RX má okamžitý, nikoliv však udržovací efekt pokud jde o náhlou srdeční

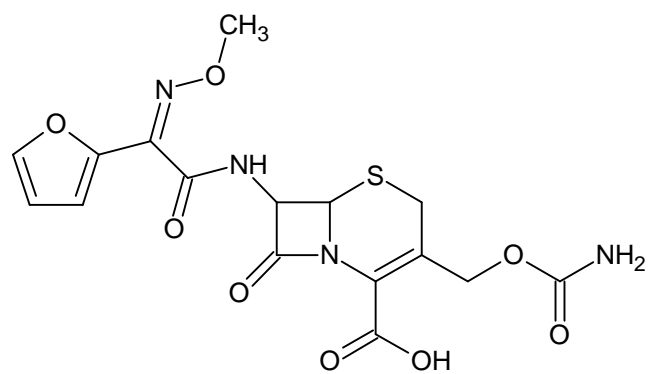
smrt, infarkt myokardu a opakující se ischemii. Je tedy zapotřebí dalších studií, aby bylo možné zhodnotit účinnost RX v profylaxi aterosklerózy a ischemických příhod.⁵

2.3 Cefalosporiny

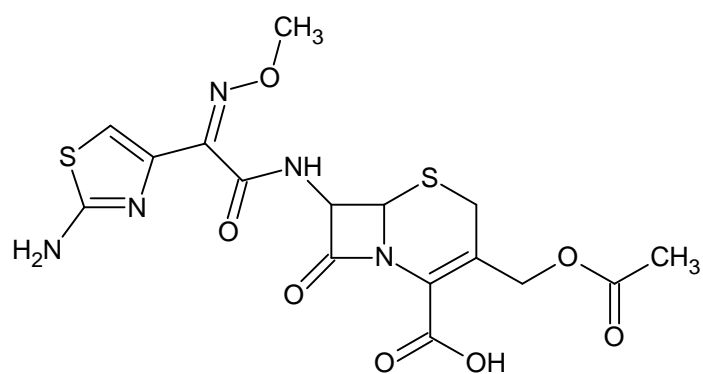
I ve skupině cefalosporinových antibiotik lze nalézt zástupce, kteří ve své struktuře obsahují substituovaný oxim. Je to například cefuroxim, zástupce 2. generace cefalosporinů. Ten se špatně vstřebává ze zažívacího ústrojí, a proto byl pro perorální aplikaci vyvinut jeho 1-(acetyloxy)ethylester, označovaný jako cefuroxim-axetil.

Ze třetí generace cefalosporinů lze zmínit cefotaxim, ceftriaxon, ceftazidim. Tyto látky jsou oproti zástupcům předchozích generací vysoce účinné proti gramnegativním bakteriím. Ceftazidim navíc vykazuje účinnost i proti *Pseudomonas aeruginosa*, označuje se tedy jako protipseudomonádový. Z dalších látek třetí generace je možné uvést též cefixim.

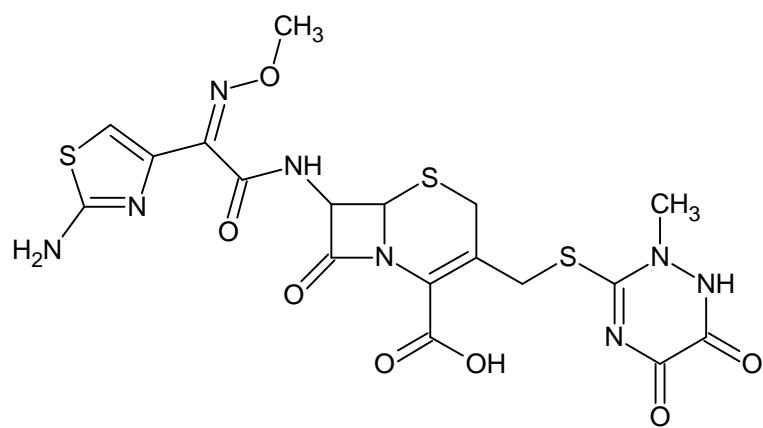
Vysokou účinností na grampozitivní i gramnegativní bakterie se vyznačují cefalosporiny čtvrté generace. V *N*-acylové části se podobají látkám třetí generace (na α uhlíku obsahují zbytek 2-aminothiazolu a alkoxyiminoskupinu), liší se však charakterem seskupení v poloze 3 cefemového jádra. Obsahují charakteristický amoniový dusík, který je součástí heterocyklického zbytku (pyridinu nebo pyrrolidinu). Příkladem jsou u nás parenterálně používané cefepim a cefpirom. Cefalosporiny čtvrté generace disponují vysokou schopností penetrovat zevní membránou buněčné stěny gramnegativních bakterií. Jejich spektrum zahrnuje většinu stafylokoků a enterokoků. Z gramnegativních bakterií jsou vysoce citlivé například *Escherichia coli*, *Klebsiella sp.*, *Serratia sp.* a *Pseudomonas aeruginosa*.⁶ Vzorce cefalosporinů, které obsahují oximovou skupinu, jsou uvedeny v Obr. 5.



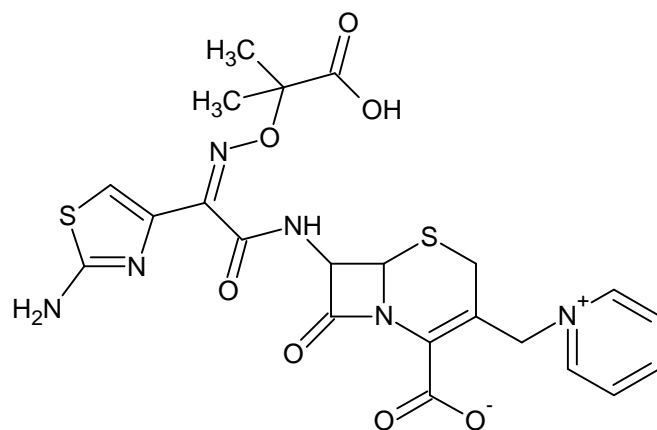
cefuroxim



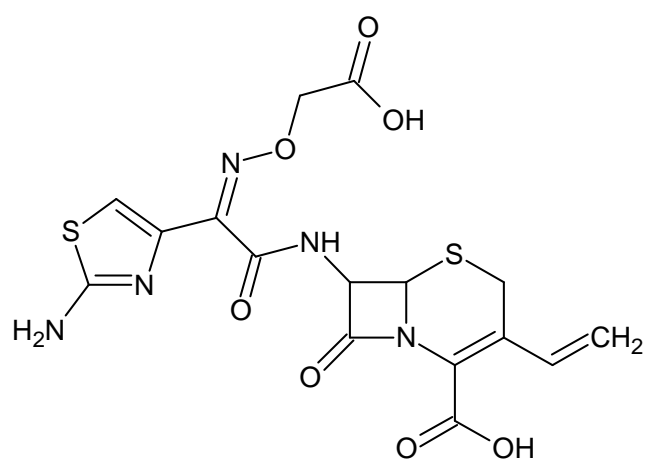
cefotaxim



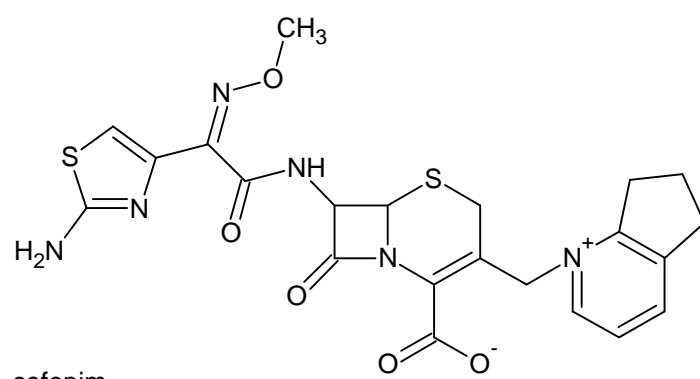
ceftriaxon



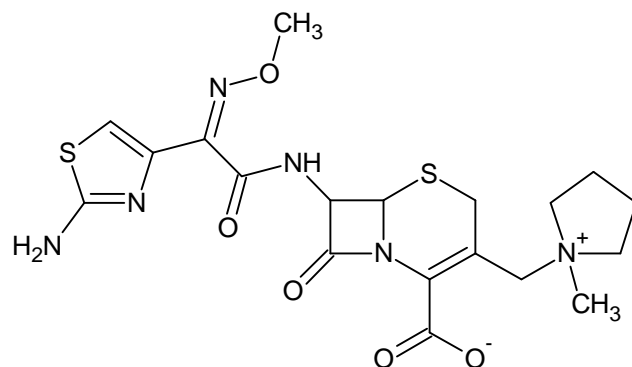
ceftazidim



cefixim



cefepim

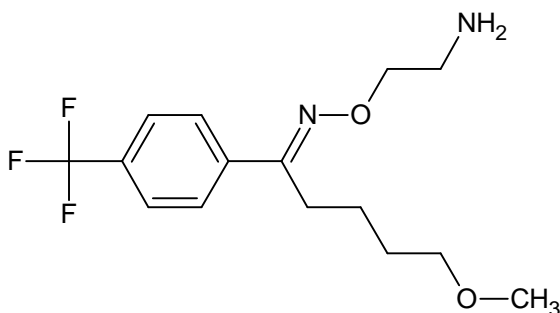


cefpirom

Obr. 5 Cefalosporinová antibiotika

2.4 Fluvoxamin

Fluvoxamin (Obr. 6) patří do skupiny antidepresiv, která selektivně inhibují zpětnou inkorporaci serotoninu, zatímco zpětnou absorpci noradrenalinu neovlivňují (SSRI). Tyto látky se tak ostře odlišují od tricyklických antidepresiv.⁷



Obr. 6 Fluvoxamin

Fluvoxamin se používá k léčbě depresí různého původu,⁷ v kombinaci s antipsychotickými látkami také při schizofrenii. Může zlepšovat negativní projevy jednak u schizofrenických pacientů, kteří jsou léčeni typickými antipsychotiky, stejně tak u některých pacientů léčených klozapinem⁸ (atypické antipsychotikum – multireceptorový antagonist).

Fluvoxamin je inhibítoem cytochromu P450 3A4 a této skutečnosti bylo využito ve studii, která ukázala, že fluvoxamin ovlivňuje farmakokinetiku

a farmakodynamiku sildenafilu, léku používaného k léčbě erektilní dysfunkce, jehož metabolismus probíhá převážně na cytochromu P450 3A4. Sildenafil je velice dobře snášen v přítomnosti fluvoxaminu, jeho kinetika je fluvoxaminem mírně ovlivněna ve smyslu zvýšení účinku (účinek se zvýšil o 40 %, poločas eliminace se o 19 % snížil) a i když farmakokinetické změny nenabízejí klinicky relevantní interakci, je nutné respektovat tento fakt při podání sildenafilu pacientům současně léčeným fluvoxaminem. Dávka sildenafilu by měla být pouze 25 mg, tedy poloviční oproti běžnému dávkování.⁸

3. Potenciální léčiva kardiovaskulárních chorob ze skupiny oximů a amidoximů

3.1 Istaroxim a jeho analoga v léčbě srdečního selhání

Istaroxim je 5 α -androstan-3,6,17-trion-3-[O-(2-aminoethyl)oxim]. Je to inhibitor sodno-draselné adenosintrifosfátové pumpy (Na⁺/K⁺-ATPasa) a zároveň aktivátor vápníkové pumpy sarkoplazmatického retikula, podtypu 2a (SERCA2a).⁹ Na⁺/K⁺-ATPasa je membránový protein, který zajišťuje transport sodných iontů (Na⁺) z buňky a draselných iontů (K⁺) do buňky.¹¹ Bloádou této pumpy dochází ke zvýšení koncentrace Na⁺ a snížení koncentrace K⁺ uvnitř srdečních buněk – snižuje se membránový potenciál a usnadňuje vznik spontánních akčních potenciálů. Vzestup intracelulárního Na⁺ je provázen zvýšeným vstupem vápenatých iontů (Ca²⁺) do buněk, a tedy zvýšením síly kontrakcí. Kalciové ionty vstupují do buněk především antiportem pro Na⁺ a Ca²⁺ a napěťově řízenými kalciovými kanály. Snížením obsahu K⁺ v buňkách dochází ke zvýšené dráždivosti a urychlení depolarizace membrány.¹⁰ Aktivace SERCA2a zvyšuje zpětné vychytávání cytoplazmatického vápníku. Istaroxim tedy působí pozitivně inotropně, avšak na rozdíl od jiných pozitivně inotropních látek, jako je například digoxin, nevykazuje zvýšené riziko vzniku srdečních arytmií a nabízí tedy alternativu dosud používaných látek při léčbě akutního dekompenzovaného srdečního selhání.¹¹

3.1.1 Srdeční selhání

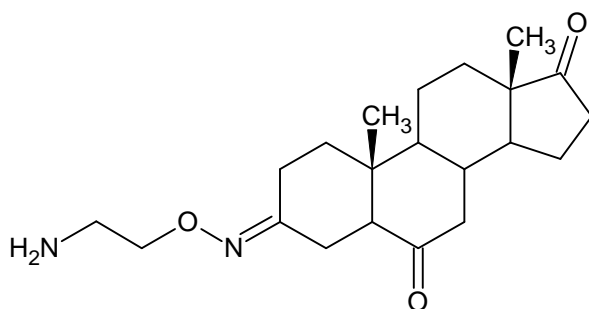
Srdeční selhání znamená neschopnost srdce pracovat jako pumpa a vyhovět tak potřebám těla. Nejčastější příčinou je hypertenze a onemocnění věnčitých tepen. Zpočátku se tělo brání zvýšením srdečního rytmu, tlaku a zadržováním sodíku a vody. Zatímco takováto krátkodobá kompenzace může být efektivní, trvá-li delší dobu, může zhoršit srdeční činnost. Při delší „snaze“ o kompenzaci může dojít k akutnímu selhání nebo dekompenzační epizodě, která vede k rychlému poklesu srdeční funkce a vyžaduje okamžitou léčbu a často i hospitalizaci. Pozitivně inotropní látky, jako je například digoxin, dobutamin nebo milrinon zvyšují kontraktilitu selhávajícího srdce a stabilizují tak pacienta s akutním dekompenzovaným selháním. Digoxin je současně

nejpoužívanějším v inotropní terapii, bohužel ale může jeho podání způsobit arytmii především u pacientů s ischemickou chorobou srdeční.¹¹

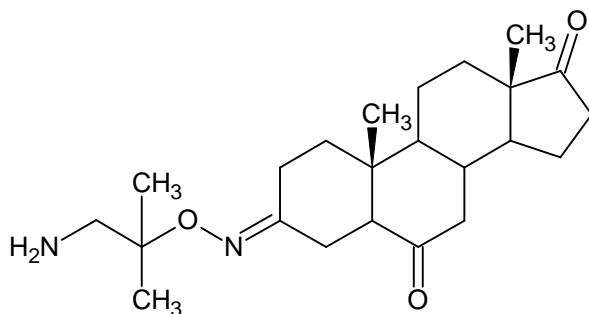
3.1.2 Istaroxim a jeho analoga

Istaroxim byl vybrán ze série sloučenin, které byly navrženy tak, aby měly inotropní vlastnosti digoxinu a zároveň nižší potenciál způsobovat arytmie. Ukázalo se, že má srovnatelný účinek jako digoxin, ale zároveň menší potenciál vyvolávat arytmie. K tomuto závěru dospěly nejenom studie prováděné na zvířecích modelech, ale i klinická studie, která ukázala bezpečnost a velmi dobrou toleranci této sloučeniny, včetně nezaznamenání arytmií.¹¹ Vyšší účinek z diastereoizomerů istaroximu vykazuje *E* isomer, který je 11krát účinnější než *Z* izomer.¹²

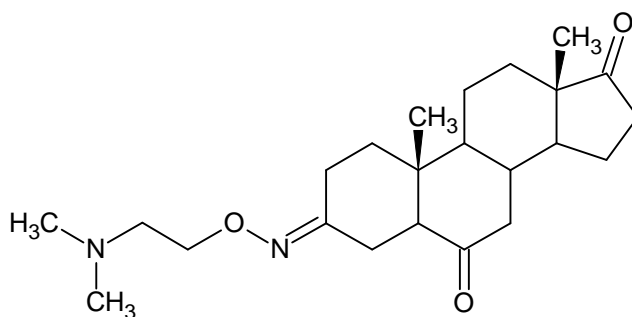
Analoga istaroximu mají modifikovaný oximový řetězec a cílem jejich přípravy bylo získat sloučeniny s vyšším účinkem a lepším terapeutickým indexem, než má istaroxim. Sloučeniny, které ukázaly vysoký účinek *in vitro*, byly také vyzkoušeny *in vivo* na zvířecích modelech. Zatímco dimethylaminoderivát istaroximu byl téměř bez inotropního účinku, substituce dvěma methylovými skupinami v poloze β vedla k pětinasobnému zvýšení účinku. Ostatní modifikace postranního řetězce vedly k látkám sice účinným, ale méně než istaroxim. Také délka postranního řetězce istaroximu se ukázala být optimální, jeho prodloužení snížilo účinek až 16krát. Istaroxim a jeho analoga jsou na Obr. 7.



istaroxim



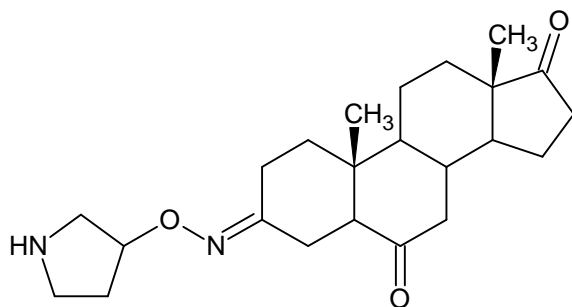
β,β -dimethylderivát istaroximu



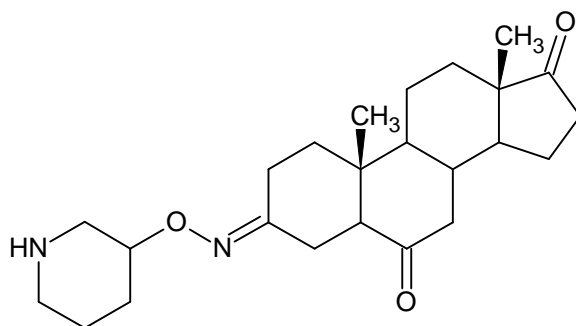
N,N-dimethylderivát istaroximu

Obr. 7 Istaroxim a jeho analoga

Další možností, jak vylepšit účinek istaroximu, se ukázalo být uzavření aminoalkylového řetězce. Vznikl tak pyrrolidin-3-yl derivát istaroximu, uvedený na Obr. 8, jehož *E* izomer je 3krát účinnější než *E* izomer istaroximu a *Z* izomer je 2krát účinnější než *Z* izomer istaroximu. Další substituenty na pyrrolidinylové části molekuly vedly k mnohanásobnému snížení účinku, například methyl na dusíku snížil účinek 80krát. Zmenšení cyklu při dodržení stejné vzdálenosti dusíku od oximového kyslíku vedlo ke sloučenině s podobným účinkem jako má istaroxim, jeho zvětšení na piperidin-3-yl (Obr. 8) nebo piperidin-4-yl derivát naopak účinek snížilo.¹²



pyrrrolidin-3-yl derivát istaroximu



piperidin-3-yl derivát istaroximu

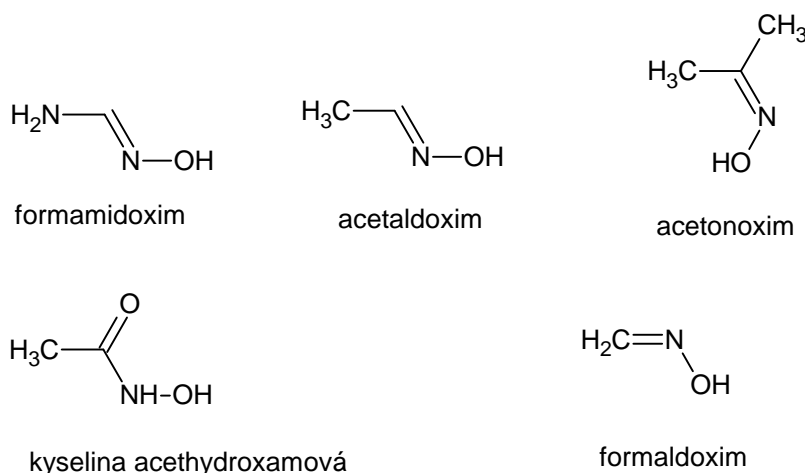
Obr. 8 Analoga istaroximu s uzavřeným aminoalkylovým řetězcem

Pokus o změnu v androstanové části istaroximu redukcí keto skupiny v poloze 6 na hydroxy derivát vedl taktéž ke snížení účinku.¹²

Veškeré pokusy o modifikaci istaroximu ukázaly důležitost androstanového skeletu s aminoalkyloximovou skupinou v poloze 3 pro pozitivně inotropní účinek, také pro vysokou bezpečnost ve srovnání s klasickými digitalisovými sloučeninami. Důležité je také zachovat vzdálenost aminoskupiny v oximovém řetězci, některé deriváty s aminoskupinou v cyklu však mohou být účinnější než deriváty s lineárním aminem. Všechny tyto poznatky a úspěchy povzbuzují další využití androstanového skeletu v hledání nových pozitivně inotropních sloučenin, možná bezpečnějších než digoxin.¹²

3.2 Vasorelaxačně působící oximy

Některé oximy fungují jako donory oxidu dusnatého (NO), jsou-li přidány ke kontrahovanému aortálnímu oblouku *in vitro*.¹³ Skutečnost, že tyto oximy působí vasodilatačně prostřednictvím NO, byla zkoumána také *in vivo*, testovány byly formamidoxim, acetaldoxim, acetonoxim, kyselina acethydroxamová a formaldoxim. Vzorce těchto látek je na Obr. 9.



Obr. 9 Oximy testované jako donory NO

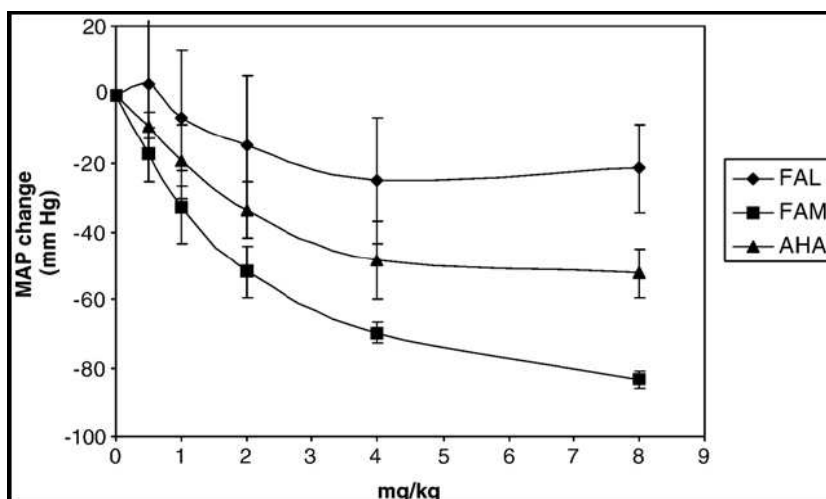
3.2.1 Oxid dusnatý

Nitrobuněčná akumulace NO vede k relaxaci svalové buňky cévní stěny s následnými srdečními i mimosrdečními účinky. Z účinků na periferii je nejdůležitější cévní dilatace, pokles žilního tonu a snížení žilního návratu. Tím se snižuje plnění levé komory na konci diastoly (předtížení) a tedy i spotřeba kyslíku myokardem, při vyšších dávkách dochází zároveň k dilataci arteriol a klesá dotížení, tj. odpor, proti kterému srdce pracuje.¹⁰

3.2.2 Oximy jako donory NO v krevním řečišti

Některé z nearomaticky substituovaných oximů byly testovány jako donory NO v krevním řečišti. Z testovaných sloučenin, které vykázaly tento účinek při pokusech *in vitro*, pouze tři (formaldoxim, acethydroxamová

kyselina a formamidoxim) snížily krevní tlak v podmínkách *in vivo*, za předpokladu zablokování endogenní syntézy NO, přičemž nejvyšší účinek vykázal formamidoxim.¹³ To vyplývá i z Grafu 2.



Graf 2 Na dávce závislé změny arteriálního tlaku (MAP change) po podání formaldoximu (FAL), acethydroxamové kyseliny (AHA) a formamidoximu (FAM). Test byl prováděn na krysách, které byly při vědomí a byly premedikovány kaptoprilem v dávce 10 mg/kg a pentolínem v dávce 5 mg/kg (aby se eliminovaly tlakové systémy a přerušilo baroreflexní působení) a jejichž endogenní syntéza NO byla zablokována methylesterem *N*^ω-nitro-L-argininu (30 mg/kg)¹³

Zajímavé je, že zatímco NO byl kompletně prokazatelně zodpovědný za hypotenzní účinek FAL a značnou část účinku FAM, znatelné důkazy o tom, že AHA působí tímtož mechanismem, nebyly nalezeny. Navíc, ve srovnání s FAM, vykazuje FAL extrémně vysokou produkci *in vitro*, nikoli však *in vivo*. Jedním z vysvětlení, proč některé z oximů rozdílně působí *in vitro* a *in vivo*, je jejich odlišná polarita, protože hydrofilní sloučeniny byly účinnější *in vivo*, než sloučeniny méně hydrofilní nebo látky hydrofobní. Takže fakt, že hydrofilní látky pronikají do kapilár odlišnými cestami, než látky hydrofobní, je jedním

z možných vysvětlení. Druhým je možné snížení efektivní koncentrace hydrofobních látek interakcí s hydrofobními částmi sérových albuminů.

Bohužel žádná z testovaných sloučenin nebyla schopná snížit krevní tlak u pokusných zvířat se zachovanou endogenní produkcí NO, takže se zdá, že testované sloučeniny by bylo možno využít pouze za podmínky absolutního nebo relativního nedostatku NO, který doprovází různé formy experimentálních hypertenzí.¹³

3.3 Oximy v boji proti ateroskleróze

Oximy se uplatňují především při otravách OPC, a proto jejich antioxidační schopnosti nejsou příliš známé. Avšak některé z nich mohou předcházet oxidaci lipoproteinů o nízké hustotě (LDL) a sérové oxidaci. Vzhledem k tomu, že oxidace LDL může sehrát velmi důležitou roli v procesu aterosklerózy, mohly by se tyto sloučeniny uplatnit jako antiaterosklerotické.¹⁴

3.3.1 Ateroskleróza

V patogenezi aterosklerózy se uplatňuje především oxidace LDL¹⁴, oxidační modifikaci LDL napomáhají po jejich průniku do cévní stěny, makrofágy i buňky hladké svaloviny. Z chemického hlediska jde o lipoperoxidaci. Mění se tak biologické vlastnosti LDL, výrazně stoupá afinita k receptorům na makrofázích. Výsledkem opakovaného zachycování modifikovaných LDL je přeměna makrofágů na pěnové buňky, které již nejsou schopny opustit cévní stěnu a vycestovat do krevního řečiště. Následkem je vznik nestabilního ateromatózního plátu (ateromu). Ateromy leckdy podléhají kalcifikaci. Zúžení cévy a její ztvrdnutí ji může podporou vzniku trombu ucpat a vyvolat anoxii. Nejběžněji jsou postiženy koronární tepny a vzniká tak infarkt myokardu, závažné cévní poruchy se však mohou objevit také na mozkových cévách, na periferních tepnách dolních končetin, v sítnici, ledvinách i jinde.¹⁵

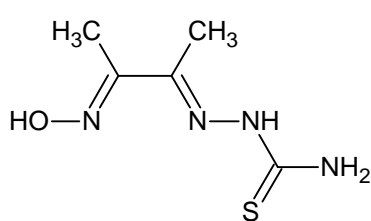
Aterosklerotické kardiovaskulární nemoci jsou dnes problémem především celého západního světa. Jednou z možných metod, jak jim

předcházet, může být podávání antioxidantů. Ty se oxidují přednostně a chrání tak LDL před oxidací. Další z možností v boji proti oxidativnímu stresu může být hydrolyza oxidativních produktů některou z hydrolas, například paraoxonasou nebo acetylcholinesterasou. Nízká aktivita těchto enzymů je spojována se zvýšenou prevalencí aterosklerózy a tím kardiovaskulárních nemocí.¹⁴

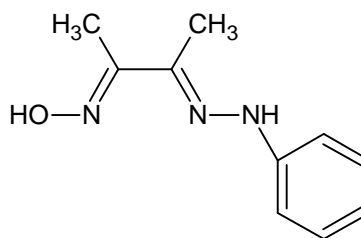
3.3.2 Antiaterosklerotické oximy

Při léčbě otravy OPC bylo zjištěno, že oximy, kromě obnovy enzymové funkce AChE, jsou schopné mírnit oxidaci lipidů způsobenou malathionem. Tento a další podobné závěry vedly ke studii, při které byly testovány antioxidační účinky dvou různých oximů při různě nastavených parametrech lipoperoxidace vyvolané měďnatými kationty (Cu^{2+}). Vzorce testovaných oximů znázorňuje Obr. 10.

Výsledky ukázaly, že oximy prodlužují lag fázi oxidace LDL a sérové oxidace. Toto ovlivnění lag fáze, které představuje vlastní odolnost LDL vůči oxidaci, je často používané právě při výzkumech antiaterogenních látek. Látky, které lag fázi zkracují, patří naopak do skupiny s vysokým potenciálem aterosklerózu způsobovat.¹⁴



butan-2,3-dion-thiosemikarbazon-oxim



3-(fenyldiazono)butan-2-on-oxim

Obr. 10 Oximy s antioxidačními účinky na LDL cholesterol

Výsledky provedených testů ukázaly tedy jednak ochrannou funkci při oxidaci LDL a sérové oxidaci. Dalším závěrem je to, že

butan-2,3-dion-thiosemikarbazon-oxim je účinnější než 3-(fenylhydrazono)-butan-2-on-oxim. Antioxidační aktivita může přispět k ochraně LDL před oxidací a zabránit tak ateroskleróze. Oximy jsou tedy kromě antidot při otravě OPC vhodnými kandidáty pro další výzkum v oblasti antiaterogenních sloučenin.¹⁴

4. Oximy s antidiabetickým působením

Některé oximy, které obsahují 5-benzyl-2,4-thiazolidindion, působí jako agonisté jaderných receptorů aktivovaných peroxisomovými proliferátory PPAR γ .¹⁶ Působí tedy stejným mechanismem jako léčiva ze skupiny thiazolidindionů (TZD), která snižují hladinu glukózy v krvi a používají se jako perorální antidiabetika při léčbě *diabetes mellitus* druhého typu. Novější oximy, v jejichž struktuře byla thiazolidindionová skupina zaměněna za α -substituovanou- β -fenylpropionovou kyselinu mají navíc agonistický účinek na receptory PPAR α .¹⁷

4.1 Diabetes mellitus druhého typu

Diabetes mellitus druhého typu (dříve označovaný také jako non-insulin dependentní, NIDDM) je chronickým onemocněním, v jehož důsledku dochází k poškození kardiovaskulárního systému, nervového systému, ledvin a v neposlední řadě i sítnice oka. Dlouhodobá hyperglykémie, způsobená inzulinovou rezistencí ve svazech, játrech a tukové tkáni, vede ke zhoršení diabetu. Je tedy důležité regulovat hladinu krevní glukosy.¹⁶

Léčba diabetu zahrnuje dietu, pohyb a hypoglykemické léky, jako jsou deriváty sulfonfylmočoviny, glinidy, gliptiny, metformin nebo TZD. Nevýhoda těchto látek je např. v tom, že deriváty sulfonfylmočoviny často způsobují hypoglykémii a přibývání na váze¹⁸ a TZD zase mohou působit hepatotoxicky (troglitazon), nebo dokonce vést k poškození kardiovaskulárního a hematologického systému (rosiglitazon).¹⁷

4.2 Nová antidiabetika ze skupiny oximů

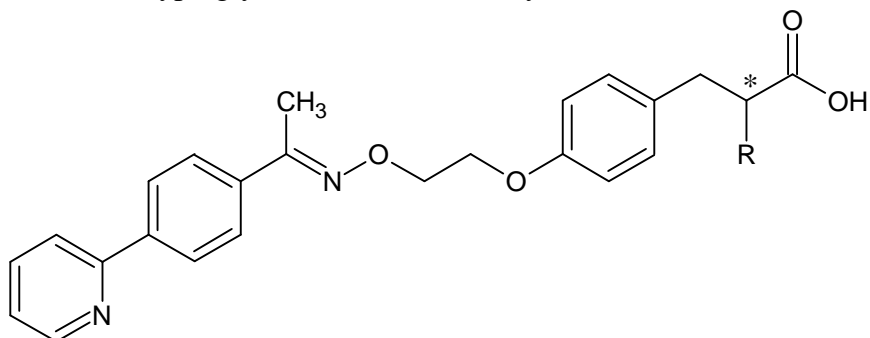
Snahy o úpravu molekuly TZD, které by vedly k účinnějším a především bezpečnějším sloučeninám, byly dlouhou dobu neúspěšné. Nicméně výzkumné skupiny Pfizer a Glaxo odhalily, že thiazolidinová část může být nahrazena substituovanou alkanovou kyselinou a další výzkumy ukázaly, že tyto sloučeniny jsou velice účinné *in vitro* i *in vivo*. Místem působení těchto

sloučenin jsou jaderné PPAR γ a PPAR α receptory, jsou tedy duálními agonisty PPAR α /PPAR γ .¹⁷

Stejně jako TZD tedy působí na PPAR γ receptory, které zřejmě hrají významnou úlohu v kontrole metabolismu sacharidů a patogenezi diabetu 2. typu. Receptory patří do superrodiny receptorů působících jako transkripční faktory a jejich aktivace vede ke zvýšení messengerové RNA a k zesílení působení insulínu.¹⁸ Jako PPAR α agonisté navíc efektivně snižují hladinu sérových triacylglycerolů a zvyšují HDL cholesterol, v některých případech společně se snížením hladiny sérového fibrinogenu. Tyto látky tedy představují velmi dobrou perspektivu pro léčbu hyperglykémie zároveň doprovázené kardiovaskulárním onemocněním.

Pro srovnání účinnosti byl použit rosiglitazon (Obr. 11), jeho účinek na PPAR γ aktivaci byl stanoven jako stoprocentní, a dále látka nazvaná GW9578 (Obr. 10), jejíž účinek je brán také jako stoprocentní, ale na PPAR α receptorech. Ve výchozí sloučenině byl nahrazen thiazolidinový fragment různými α -propionovými kyselinami a jejich účinnost shrnuje Tab. 1.

Tab. 1 Antihyperglykemická aktivita nových oximů



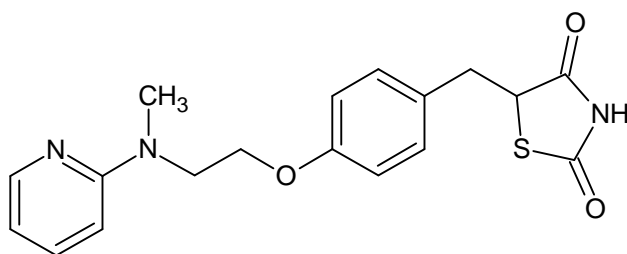
Sloučenina	R	*	%Ma x ^a	%Ma x ^b	PG ^c (%)
rosiglitazon			10	100	66
GW9578			100	103	-
1	n-propyl	RS	11	80	56
2	isopropyl	RS	39	76	4
3^d	n-butyl	RS	<5	48	26
4^d	fenylpropyl	RS	<5	11	47
5	methylsulfanyl	RS	98	148	20
6	fenylsulfanyl	RS	8	159	20
7	ethoxy	RS	52	110	47
8	fenoxy	RS	<5	40	65
9	4-fluorfenoxy	RS	12	46	64
10	4-methylfenoxy	RS	72	97	52
11	4-methylfenoxy	S	15	42	62
12	4- <i>tert</i> -butylfenoxy	RS	8	35	69

^a Maximální účinek na aktivaci receptorů PPAR α působením GW9578 je definován jako 100%.

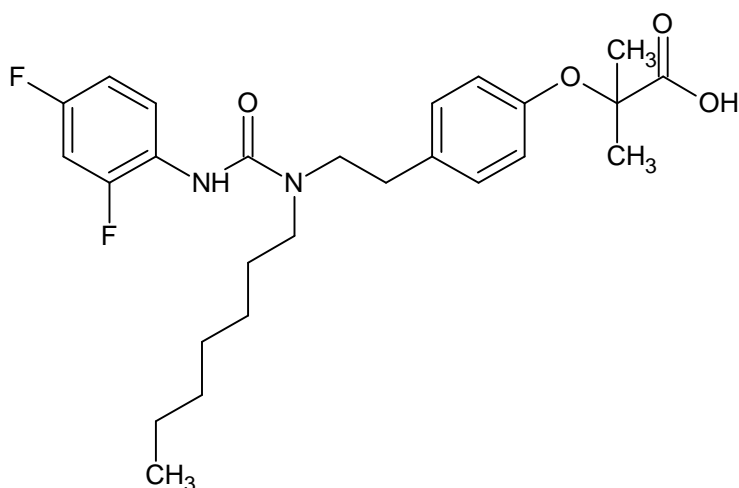
^b Maximální účinek na aktivaci receptorů PPAR γ působením rosiglitazonu je definován jako 100%.

^c Testované sloučeniny byly smíchány s práškovým krmivem v množství 0,01 % a v dávce, která odpovídá asi 10 mg/kg/den byla tato směs orálně podávána hyperglykemickým myším po dobu 3 dnů. Hodnoty udávají změnu koncentrace plazmatické glukosy.

^d Biologická aktivita byla hodnocena u sodných solí.¹⁷



rosiglitazon



GW9578

Obr. 11 Látky použité pro srovnání účinku antidiabeticky působících oximů

Výsledkem zkoumání oximů s antidiabetickým působením jsou tedy ethery *N*-hydroxy-1-[4-(pyridin-2-yl)fenyl]ethanaminu s α -substituovanými

3-(4-ethoxyfenyl)propionovými kyselinami, které působí jako duální agonisté PPAR α/γ . Navíc se ukázalo, že některé z těchto sloučenin vyvolávají snížení hladiny krevní glukosy navzdory slabému působení na PPAR receptory (sloučeniny **4, 8, 9**).¹⁷

5. Oximy jako potenciální antivirová, antibakteriální a antimykotická léčiva

5.1 Oximy s antivirotickými účinky

Ve skupině sloučenin, které obsahují oximovou skupinu, lze nalézt látky s antivirotickým působením. Spektrum účinku těchto sloučenin zahrnuje hlavně viry ze skupiny pikornavirů a mechanismus jejich působení spočívá v navázání se na kapsidu, tedy bílkovinný obal viru, v němž je uložena dědičná informace viru¹⁹, v případě pikornavirů tedy RNA. Tato antivirotika jsou odvozena především ze struktury pirodaviru a plekonarilu.

Zcela odlišnou skupinou oximů jsou pak ty, které dávají naději pacientům s AIDS, totiž látky schopné inhibovat virus lidské imunodeficiency typu 1 (HIV-1).

5.1.1 Pikornaviry

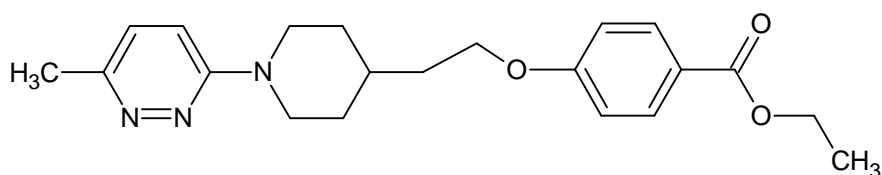
Čeleď *Picornaviridae* je velkou skupinou malých neobalených RNA virů s velmi jednoduchým uspořádáním genomu a replikační strategií. Tyto viry se skládají pouze z bílkovinného obalu (kapsidy), která obklopuje jednovláknovou RNA. Čeleď zahrnuje například rody *Enterovirus*, *Rhinovirus*, *Hepatovirus* a *Parechovirus*. Nemoci, které viry způsobují, jsou nachlazení, akutní hepatitida, poliomyelitida (dětská obrna), dále neurologické nemoci, nemoci oční, srdeční a svalové. Viry coxsackie a echoviry, patřící do rodu *Enterovirus*, byly také zahrnuty mezi možné příčiny hemolyticko-uremického syndromu. Po desetiletí byl také coxsackie virus B spojován s juvenilním diabetem a chronickým (postvirovým) únavovým syndromem, především proto, že často napadá svalovou tkáň.²⁰

Protože rodina těchto virů způsobuje velice závažné infekce a vakcinace proti mnohým z nich je jen málo účinná, bylo nutné připravit silná antivirová chemoterapeutika. Mezi nadějná patří enviroxim, dále plekonaril a pirodavir. Jejich obměny vedly ke vzniku účinných oximů.²⁰

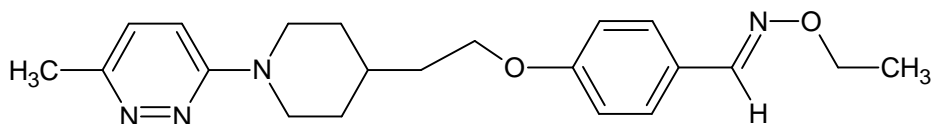
5.1.2 Pirodavir a jeho obměny

Pirodavir je velmi účinný inhibitor pikornavirů s poměrně širokým spektrem působení. Inhibuje 80 ze 100 lidských rhinovirů (HRV), působí také na enteroviry.²⁰ Rhinoviry jsou nejběžnější příčinou infekcí respiračního traktu, často mohou způsobit i mnohé komplikace, například chronickou bronchitidu, zánět středního ucha a astma.¹⁹

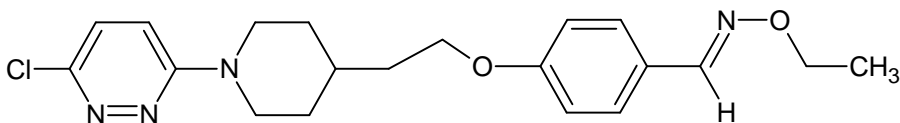
V klinických studiích se bohužel ukázalo, že pirodavir není terapeuticky účinný, je-li podán intranasálně, nedostatečnou účinnost má také po perorálním podání, navíc je velice nestabilní a rychle podléhá hydrolýze. Poznatky o účincích pirodaviru a zároveň o jeho nedostacích vedly k přípravě jeho oximů.²⁰ Jejich struktura je znázorněna na Obr. 12.



pirodavir



BTA188



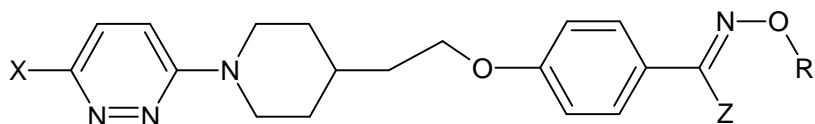
BTA39

Obr. 12 Chemické struktury inhibitorů rhinovirů

Sloučeniny zkráceně pojmenované jako BTA188 a BTA39 jsou vysoce účinné proti vybraným druhům HRV, silný účinek BTA188 ukázaly i další

výzkumy, ve kterých byl různě obměňován oximový řetězec.²⁰ Účinnost těchto látek ukazuje Tab. 2.

Tab. 2: Anti-HRV aktivita BTA188, BTA39 a dalších příbuzných oximů



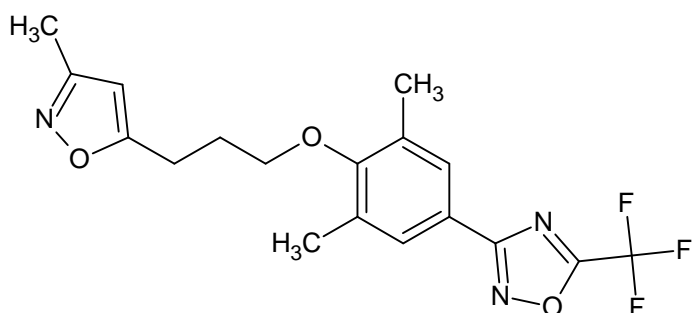
Sloučenina	X	Z	R	ED ₅₀ (μg/ml) HRV-2	ED ₅₀ (μg/ml) HRV-14
BTA39	Cl	H	CH ₂ CH ₃	<0,001	0,002
BTA188	CH₃	H	CH₂CH₃	0,0003	0,001
13	CH ₃	CH ₃	CH ₂ CH ₃	0,01	0,004
14	CH ₃	H	CH ₃	0,15	0,004
15	CH ₃	CH ₃	CH ₃	0,08	0,023
16	Cl	CH ₂ CH ₃	CH ₃	0,4	0,2
17	Cl	H	CH ₂ CH ₂ CH ₃	0,004	0,01
18	Cl	H	CH(CH ₃) ₂	0,02	0,018
19	Cl	H	CH ₂ CH=CH ₂	0,006	0,006
20	Cl	H	CH ₂ C ₆ H ₅	0,9	0,4
21	CH ₃	H	H	>0,25	0,062

BTA188 a BTA39 byly použity také na některé enteroviry. Ze všech těchto testovaných virů BTA188 a BTA39 silně inhibuje enterovirus typ 71, který je spojován s velice vážnými onemocněními jako je meningoencefalitida a další onemocnění centrálního nervového systému. Na polioviry jsou tyto sloučeniny poměrně neúčinné, naopak coxsackieviry jsou citlivé na působení BTA188 a BTA39, je ale zapotřebí větších dávek, než pro antivirový účinek na rhinoviry. Důležité je ale zejména to, že tyto nové sloučeniny působí, na rozdíl od pirodaviru, velice dobře i po perorálním podání.²⁰

5.1.3 *Enterovirus typ 71* a jeho léčba pomocí oximů

Jak už bylo řečeno výše, *Enterovirus typ 71* (EV71) způsobuje velice závažné infekce centrálního nervového systému. Dále je tento virus zodpovědný za mnohé infekce respiračního traktu a také srdečního svalu. A protože zejména děti jsou velice citlivé k virovým infekcím, EV71 u nich často vyvolává velice závažné infekce.

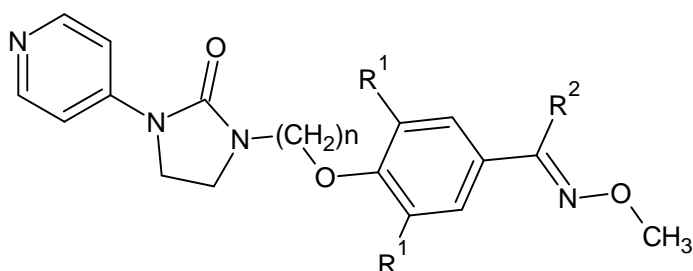
V roce 1996 byl připraven plekonaril, který účinkuje proti EV71, jeho limitem je ale inhibice tohoto viru pouze *in vitro*.²¹ Chemickou strukturu plekonarilu uvádí Obr. 13.



Obr. 13 Plekonaril

Ze struktury plekonarilu byly odvozeny další sloučeniny a jak se ukázalo, mnohé z nich vykazují vysokou aktivitu proti EV71. Jednou ze skupin sloučenin takto působících jsou i oximy.²¹ Jejich účinnost je uvedena v Tab. 3.

Tab. 3 Antivirová aktivita proti EV71



Sloučenina	<i>n</i>	R ¹	R ²	R ³	ED ₅₀ (μM)
22	5	H	H	CH ₃	0,005
23	5	H	H	C₂H₅	0,001
24	5	H	H	<i>n</i> -C ₃ H ₇	0,021
25	5	H	H	<i>n</i> -C ₄ H ₉	0,079
26	5	H	CH ₃	C ₂ H ₅	16,85
27	5	H	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	1,08
28	5	H	<i>n</i> -C ₃ H ₇	C ₂ H ₅	0,65
29	5	CH ₃	H	CH ₃	0,80
30	5	CH ₃	H	C ₂ H ₅	0,36
31	5	CH ₃	H	<i>n</i> -C ₃ H ₇	>25
32	3	H	H	C ₂ H ₅	21,35
33	4	H	H	C ₂ H ₅	0,24
34	6	H	H	C ₂ H ₅	0,010
35	7	H	H	C ₂ H ₅	0,025

Výsledky a porovnání s podobnými sloučeninami přispěly k závěru, že pro účinek proti EV71 hraje významnou roli část molekuly s *O*-substituovaným oximem. Patrné je zvýšení účinku (pětinasobné) při pouhé záměně methyly za ethyl, naopak *n*-propyl a *n*-butyl jsou v tomto případě méně vhodnými

substituenty. Tato skutečnost může souviset se zřetelnými rozdíly hydrofobních vlastností jednotlivých sloučenin. Substituce na benzenu výrazně účinek snížila. Pro účinek je také optimální pětiuhlíkatý spojovací řetězec mezi pyridylimidazolinovou částí a etherovým kyslíkem. Ideální sloučeninou v boji proti EV71 je tedy sloučenina **23**.²¹

5.1.4 Virus lidské imunodeficience

Virus lidské imunodeficience (HIV) je retrovirus, který způsobuje „získaný“ imunodeficientní syndrom (AIDS). Virus je znám ve dvou hlavních formách, HIV-1, způsobující nemoc AIDS ve většině světa, a virus HIV-2, častý v západní Africe.²²

Humánní HIV infikuje CD4⁺ T-lymfocyty, makrofágy a dendritické buňky (buňky s CD4 povrchovým proteinem), což má za následek poškození imunitního systému.²²

Vstup viru do buňky začíná, když se glykoprotein 120 (gp 120) na povrchu viru naváže na CD4 povrchového glykoproteinu cílové buňky. Tato interakce má za následek konformační změny gp 120, a ty dovolují vazbu na chemokinové receptory. Vazba chemokinových koreceptorů je nutná pro vstup virů do buňky. Hostitelská buňka potom přepisuje virový gen a produkuje virové proteiny a kopie virové RNA.²²

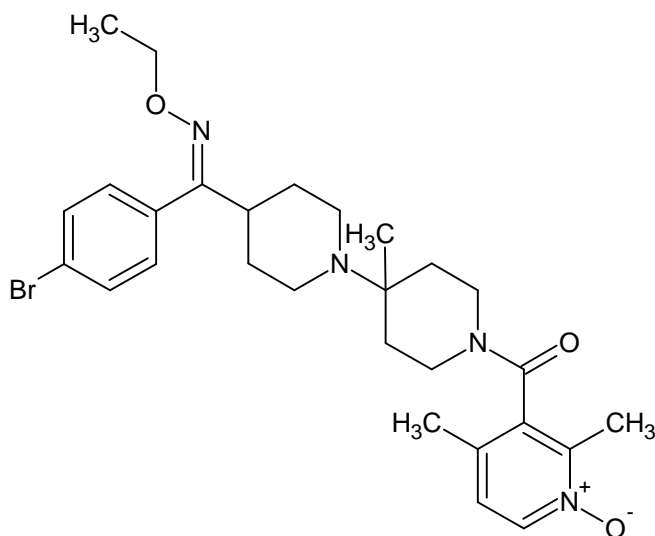
Navzdory velikému pokroku při hledání terapie, která snížila mortalitu a morbiditu lidí nakažených HIV-1, je potřeba neustále hledat mnohem účinnější a méně toxické látky pro boj s touto infekcí.

5.1.5 Oxim SCH-C a mechanismus zásahu proti HIV-1

Z hlediska mechanismu působení je poměrně atraktivní zásah do procesu vstupu viru do cílových buněk. U inhibitorů, které působí v tomto stádiu životního cyklu viru je vysoce nepravděpodobná zkřížená rezistence s již používanými inhibitory proteasy a reverzní transkriptasy.²³

Vhodným místem pro farmakologický zásah do procesu vstupu HIV-1 do buňky je CD4 dependentní interakce mezi gp 120 a chemokinovým receptorem CCR5, který slouží jako virový koreceptor. Receptor CCR5 patří do velké rodiny receptorů spojených s G-proteinem.²³

Molekula SCH-C je specifickým antagonistou receptoru CCR5 a vykazuje tedy silnou antivirovou aktivitu proti viru HIV-1.²³ Její struktura je na Obr. 14.



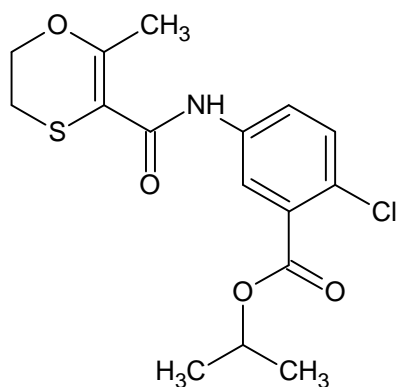
Obr. 14 Struktura SCH-C

SCH-C je látkou, jejíž účinek byl prokázán jak *in vitro*, tak *in vivo*. Je to nepochybně specifický antagonist lidského CCR5 receptoru, což je velice důležitá vlastnost pro použití u lidí. SCH-C má také příznivý farmakokinetický profil včetně biologické dostupnosti a absorpce po perorálním podání, efektivní terapie by proto mohla zahrnovat pouze jednu až dvě dávky denně. Navíc bylo *in vitro* zjištěno, že SCH-C působí synergicky s ostatními látkami proti HIV infekci, a tudíž by bylo možné tuto látku použít ve spojení s již existující terapií.²³

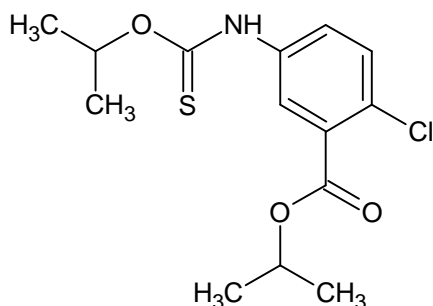
5.1.6 Inhibitory reverzní transkriptasy

Jednou ze skupin látek používaných také proti viru HIV-1 jsou nenukleosidové inhibitory reverzní transkriptasy (NNIRT).²⁴ Tyto látky inhibují virovou reverzní transkriptasu úpravou vazby na aktivních místech, tím dochází ke konformačním změnám a ty mají za důsledek inaktivaci enzymů.²²

Jako NNIRT působí například propan-2-yl-2-chlor-5-[[2-methyl-5,6-dihydro-1,4-oxathiin-3-yl)karbonyl]amino}benzoát (UC84) a propan-2-yl-2-chlor-5-[[propan-2-yloxy)karbonothioyl]amino}benzoát (UC38). Jejich strukturní vzorce jsou na Obr. 15. Při modifikacích těchto sloučenin byly obměňovány substituenty na aminoskupině a sledován rozdíl mezi deriváty s karbonylovou a thiokarbonylovou skupinou. Chlor na benzenovém jádře byl také nahrazován jinými substituenty a změnám byla podrobena i isopropylesterová skupina.²⁴



UC84

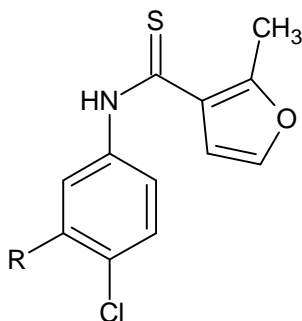


UC38

Obr. 15 Vzorce NNIRT

Nalezenou optimální variantou jsou anilidy odvozené od 2-methylfuran-3-thiokarboxylové, event. 2-methylthiofen-3-thiokarboxylové kyseliny a 4-chlor-3-[(alkoxymino)methyl]anilinu. Oximové skupiny, které byly použity při obměnách, shrnuje Tab. 4.

Tab. 4 Struktura nových NNIRT



Sloučenina	R
36	-CH=N-O-CH ₃
37	-CH=N-O-CH ₂ -CH=CH ₂
38	-CH=N-O-CH ₂ -C≡CH
39	-CH=N-O-CH ₂ -C ₆ H ₅
40	-CH=N-O-C ₅ H ₉
41	-CH=N-O-CH(CH ₃) ₂
42	-CH=N-O-C(CH ₃) ₂ CH ₃

Nejlepší účinek vykazuje sloučenina **42**. Oximy jsou také velice odolné vůči hydrolyze a i celkově je jejich stabilita mnohem vyšší než u původních sloučenin. Jsou tedy vhodnými NNIRT.²⁴

5.1.7 Shrnutí

Použití oximové skupiny při obměnách stávajících antivirotických působících látek vedly k velice slibným výsledkům a oximy tak představují vhodnou perspektivu v boji proti infekcím vyvolaným početnou rodinou pikornavirů. Zejména důležitým objevem je účinek některých sloučenin proti EV71, který mnohdy způsobuje velice závažné život ohrožující infekce.

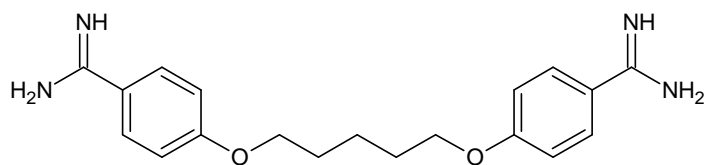
Velice významný je také účinek těchto látek proti viru HIV-1, představují tedy vhodnou možnost prodloužení a zkvalitnění života pacientů s AIDS.

5.2 Antimikrobiálně působící oximy

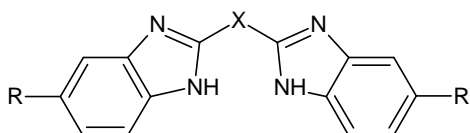
5.2.1 Látky s účinkem proti *Pneumocystis carinii*

Velice důležité jsou také amidoximy odvozené ze struktury pentamidinu, tedy léčiva používaného k terapii infekcí vyvolaných *Pneumocystis carinii*. *Pneumocystis carinii* je mikroorganismus nejasného taxonomického zařazení, nejspíše jde o mikromycetu, a je původcem pneumocystové pneumonie, která je jednou z nejčastějších infekcí u osob trpících AIDS.²²

Problémem pentamidinu je špatné vstřebávání po perorálním podání²² a také vysoká akutní toxicita²⁵, proto došlo k úpravě jeho struktury a vznikly tak nové sloučeniny pentamidinu podobné.²⁶ Jejich vzorce jsou uvedeny na Obr. 16.



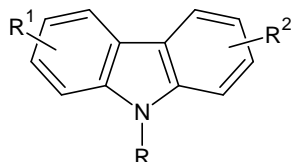
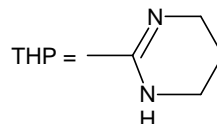
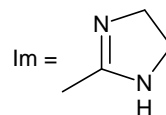
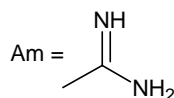
pentamidin



43

$X = (CH_2)_x$ nebo $HC=CH$

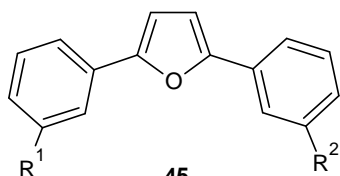
$R = Am$ nebo Im



44

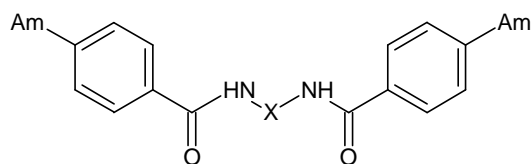
$R = H, CH_3$ nebo $-CH_2-$ (cyclohexyl)

$R^1, R^2 = Am, Im, THP$ aj.



45

$R^1, R^2 = Am, Im, subst. Am$



46

$X = (CH_2)_x$

Obr. 16 Pentamidin a jeho analoga²⁷²⁸

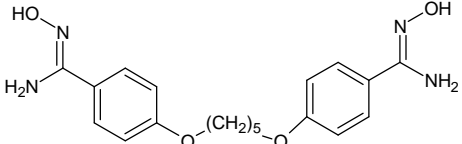
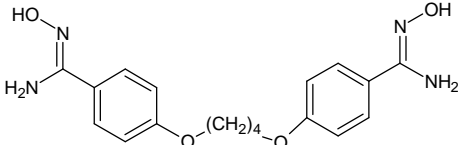
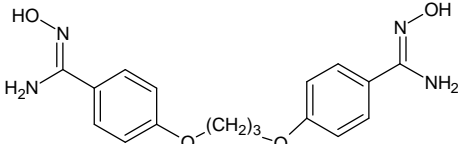
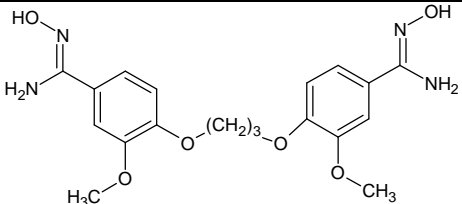
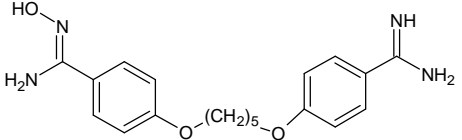
Aromatické sloučeniny, zahrnující bis-benzamidiny reprezentované pentamidinem a analogické sloučeniny, např. bis-benzimidazolové deriváty obecného vzorce **43** a deriváty karbazolu **44** a furanu **45** mají výborný účinek proti *Pneumocystis carinii* a jsou také účinné na další mikrobiální patogeny

(prvoci, houby, některé viry). Problémem ve vývoji těchto látek je ale jejich špatná biologická dostupnost po perorálním podání a také toxicita.²⁵

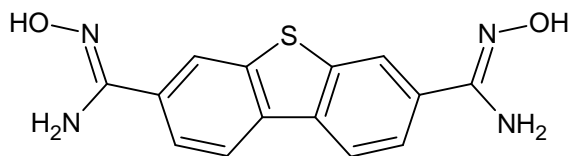
Hypotéza, že amidoximy by mohly být použity jako proléčiva těchto látek, vyplynula z výzkumu metabolismu pentamidinu. Dva jeho primární oxidativní metabolity jsou totiž mono- a diamidoximy, vzniklé *N*-hydroxylací pentamidinu. Diamidoxim pentamidinu byl testován na krysách, kde po perorálním podání a vstřebání ze střeva byl přeměněn na pentamidin jaterní reduktasovou aktivitou. Výsledkem tohoto zjištění je, že amidoximy by mohly být účinnými perorálními proléčivy pro všechny farmakologicky účinné látky obsahující amidinovou skupinu.²⁵

Jak se ale ukázalo, amidoximy nejsou účinnými proléčivy pro všechny sloučeniny. Povaha spojení mezi dvěma amidoximovými skupinami hraje klíčovou roli v ovlivnění účinku po perorálním podání. Např. diamidoximové deriváty velice slibných skupin bis-benzimidazolů **43**, karbazolů **44** a bis-benzamidoximů s amidovou vazbou ve spojovacím řetězci **46** mají jen malou nebo žádnou aktivitu proti *Pneumocystis carinii*, třebaže jejich mateřské diamidiny mají excelentní účinek po intravenózním podání.²⁵ V Tab. 5 jsou amidoximy, která účinkují jako proléčiva proti *Pneumocystis carinii*.

Tab. 5 Amidoximy a jejich účinek proti *Pneumocystis carinii*

Sloučenina	účinek po p. o. podání (33 $\mu\text{mol/kg/den}$)	účinek po i. v. podání (22 $\mu\text{mol/kg/den}$)
	+	+
	+	+
	+	+
	+	+
	-	+

Další úspěšnou obměnou struktury je náhrada dusíku karbazolu za síru, sloučenina na Obr. 17 vykazuje silný účinek jak po intravenózním (10 $\mu\text{mol/kg/den}$), tak po perorálním podání (33 $\mu\text{mol/kg/den}$).²⁶



Obr. 17 Záměna dusíku karbazolu za síru – úspěšná obměna struktury

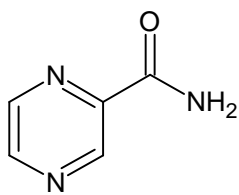
Jak se ukázalo, amidoximy jako proléčiva mohou být účinné, není to ovšem pravidlem, tedy alespoň v případě látek k potlačení infekce vyvolané *Pneumocystis carinii*. Jedním z omezujících faktorů použití bis-benzamidoximů je jejich možná toxicita, která si ovšem vyžaduje další zkoumání a nelze ji tedy považovat za definitivní.²⁵

5.2.2 Oximy s antibakteriálními účinky

Mimořádný nárůst i dalších patogenů rezistentních vůči léčivům (např. *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecium*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Salmonella typhi*) vedl k potřebě vyvíjet nové látky pro boj s těmito mikrobi. Zejména tuberkulóza, kterou způsobuje *Mycobacterium tuberculosis*, se zdá být nejinvazivnějším a multirezistentním fenoménem, který je jedním z největších světových zabijáků imunosupresovaných pacientů s AIDS. Z tohoto důvodu je potřeba vyvíjet antibakteriální a antituberkulotická léčiva s vylepšenými vlastnostmi, zejména s účinkem na multirezistentní druhy a také s redukovanou toxicitou.²⁹

Oximy lze naštěstí využít také jako antibakteriální chemoterapeutika proti těmto patogenům. Vývoj nových látek je důležitý nejen z důvodu stále častější rezistence mikrobů, ale také z důvodu závažnosti infekcí, které způsobují. Jako perspektivní skupina látek se jeví pyrazinové deriváty²⁹, účinné antibakteriální sloučeniny by mohly být také mezi deriváty bis(benzofuran-2-yl)methanonu.³⁰

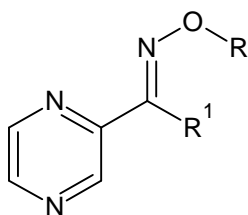
Pyrazinamid (Obr. 18) je jedno z nejlépe účinných léčiv proti tuberkulóze. Různé deriváty pyrazinu a analoga pyrazinamidu také vykazují silné antibakteriální účinky. Proto byly připraveny amidoximy nesoucí pyrazinový kruh a následně byly tyto látky testovány na antibakteriální a antituberkulotické účinky.



Obr. 18 Pyrazinamid

Všechny sloučeniny byly testovány na skupině 25 anaerobních a aerobních patogenů, izolovaných z ústní dutiny, dýchacího systému a břišní dutiny a dále na 12 standardních druzích.²⁹ Sloučeniny byly také zkoušeny na tuberkulostatickou aktivitu proti *Mycobacterium tuberculosis*. V Tab. 6 jsou uvedeny látky, které prokázaly velice dobrý účinek proti těmto patogenům.

Tab. 6 Nejúčinnější antibakteriální oximy

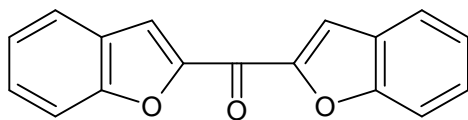


Sloučenina	R	R ¹
47	H	NH ₂
48	CH ₃	NH ₂
49	H	Cl
50	H	
51	H	
52	H	

Sloučeniny **48**, **49** a **50** jsou účinné proti anaerobům, sloučenina **48** nejlépe proti gramnegativním, sloučenina **50** pak proti grampozitivním. Sloučenina **47**, ale i **48** a **49**, působí velice dobře také proti aerobním bakteriím, ostatní nikoliv. Nicméně je třeba podotknout, že většina ze standardních testovaných druhů anaerobních i aerobních bakterií byla vůči testovaným sloučeninám rezistentní. Pouze sloučeniny **49**, **51** a **52** byly aktivní proti *Fusobacterium nucleatum*, derivát **47** inhiboval růst *Peptostreptococcus anaerobias* a pouze sloučeniny **47**, **48** a **49** inhibovaly jediný ze standardních aerobních patogenů, kterým byla *Klebsiella pneumoniae*. Všechny sloučeniny prokázaly pouze nízký antituberkulotický účinek (při určené minimální inhibiční koncentraci tuberkulózních druhů na 25-100 $\mu\text{m/ml}$).²⁹

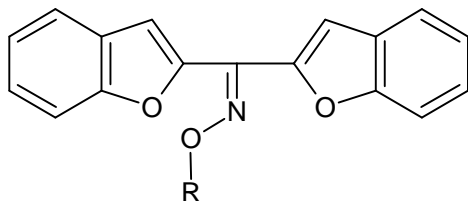
Sloučeniny, které ve své struktuře obsahují benzofuranovou funkci, se zdají být také vhodnými kandidáty pro různé farmakologicky účinné chemické obměny. Ze struktury bis-(benzofuran-2-yl)methanonu, který je na Obr. 19, byly odvozeny oximy a ty byly testovány proti dvěma grampozitivním (*Staphylococcus aureus*, *Bacillus megaterium*) a dvěma gramnegativním bakteriím (*Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*), byla zjišťována také antifugální aktivita (*Candida albicans*). Výsledky ukázaly nízkou aktivitu proti těmto mikroorganismům, a to pouze při vysokých dávkách.

Původní sloučenina je sice účinnější, než od ní odvozené oximy uvedené v Tab. 7, ty jsou ale mimo očekávání netoxické a jejich biologická aktivita je proto předmětem dalšího zkoumání.³⁰



Obr. 19 Bis(benzofuran-2-yl)methanon

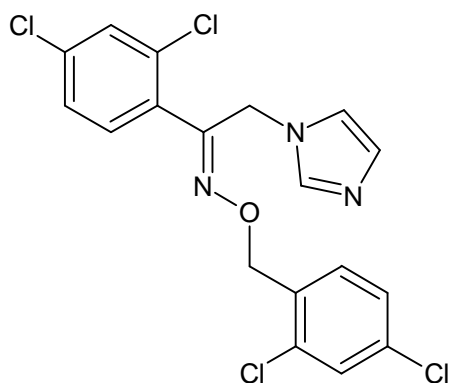
Tab. 7 Oximy odvozené od bis(benzofuran-2-yl)methanonu, testované proti patogenním mikroorganismům



Sloučenina	R
53	—CH_3
54	
55	
56	
57	
58	
59	
60	
61	

5.3 Látky s antifugálními účinky

Některé oximy, které vznikly převrácením methylenoximové (C=N-O) skupiny ve struktuře oxikonazolu (Obr. 20), poskytly velice účinné antifugální látky (antimykotika). Jejich účinek byl charakterizován jako fungicidní v případě kvasinky *Candida albicans*, zatímco účinek oxikonazolu je pouze fungistatický.³¹



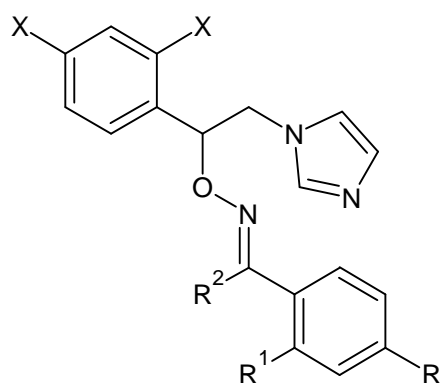
Obr. 20 Oxikonazol

V posledních letech je *Candida albicans* jedním z nejběžnějších houbových patogenů, který se ve zvýšené míře vyskytuje především u imunokompromitovaných pacientů. Přestože spektrum antimykotik se neustále rozvíjí, léčba mykóz je v mnohých případech dost neuspokojivá.³¹

Imidazoly reprezentují jednu ze skupin azolových derivátů, které mají poměrně široké spektrum účinku a je tedy logické, že rozšiřování o další takové sloučeniny je v popředí výzkumu antifugálních léčiv.³¹

Převrácením methylenoximové skupiny ve struktuře oxikonazolu lze vyprodukovat mnohem účinnější antimykotikya, než je oxikonazol sám. Tyto sloučeniny je pak možné různě obměňovat a výsledkem jsou opět velice účinná antimykotika³¹, jejichž struktura je uvedena v Tab. 8 a Tab. 9.

Tab. 8 a 9 Obměny ve struktuře oxikonazolu

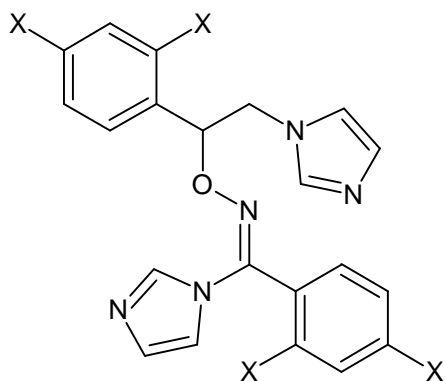


62

Tab. 8

Sloučenina	X	R	R ¹	R ²
62a	Cl	4'-Cl	2'-Cl	H
62b	Cl	4'-Cl	2'-Cl	CH ₃
62c	Cl	4'-Cl	2'-Cl	C ₂ H ₅
62d	Cl	4'-Cl	2'-Cl	<i>n</i> -(C ₃ H ₇)
62e	F	4'-F	2'-F	H
62f	F	4'-F	2'-F	CH ₃
62g	F	6'-F	2'-F	H
62h	F	5'-F	2'-F	CH ₃
62i	F	6'-F	2'-F	CH ₃
62j	F	H	2'-F	CH ₃
62k	F	4'-F	H	CH ₃
62l	Cl	EM ^a	H	H
62m	Cl	EM	H	CH ₃
62n	F	EM	H	H
62o	F	EM	H	CH ₃

^a*N*-ethoxy-morfolino



63

Tab. 9

Sloučenina	X
63a	Cl
63b	F

Nové sloučeniny byly nejdříve testovány proti nejběžnějším lidským patogenům, kterými jsou *Candida albicans* a *Aspergillus fumigatus*. Poté byly nejúčinnější sloučeniny testovány proti širšímu panelu hub - druhy *Candida non-albicans*, např. *C. glabrata* a *C. parapsilosis*, *Aspergillus flavus*, a dvě dermatofyty *Trichophyton mentagrophytes* a *T. rubrum*.³¹

Deriváty **62l-o** uspěly proti všem testovaným houbám³¹, ostatní sloučeniny sice neúčinkují rovnoměrně na všechny testované patogeny, nicméně jako skupina mají velice široké spektrum účinku a pokrývají tak celou škálu testovaných hub.

Obměna struktury oxikonazolu se tedy ukázala být velice úspěšným krokem při objevování nových antimykoticky působících látek, např. záměna chloru za fluor je pro jejich účinek vhodná, stejně tak *N*-ethoxy-morfolinová skupina v *para*- pozici (substituent R) přináší lepší výsledky v působení proti původcům mykóz.³¹

6. Závěr

Závěrem je nutno podotknout, že oximy a amidoximy našly široké uplatnění při hledání léčiv, která by byla nejen účinná, ale také bezpečná. I když mnohé z těchto látek nakonec nebudou léčit nemocné a zachraňovat životy, je dobré vědět, že výzkum se ubírá správným směrem.

Důležité je hlavně to, že v případě otravy OPC, které jsou používané nejen jako herbicidy a pesticidy, ale představují také nebezpečí v podobě chemických zbraní, známe účinnou terapii, která dokáže ochránit organismus před toxickým působením těchto látek.

7. Seznam použité literatury

- 1 Antonijevic, B., Stojiljkovic, M. P.: Unequal Efficacy of Pyridinium Oximes in Acute Organophosphate Poisoning. *Clin. Med. Res.* 5 (1), 2007, 71-82.
- 2 Bajgar, J.: Nervově paralytické látky. In: Patočka, J.: *Vojenská toxikologie*. Grada Publishing, Praha, 2004, 38-42.
- 3 Opletalová, V.: Cholinomimetika. In: Hartl, J. a kol.: *Farmaceutická chemie II/1*. Karolinum, Praha, 2001, 41-54.
- 4 Miletín, M.: Makrolidová antibiotika. In: Hartl, J. a kol.: *Farmaceutická chemie IV*. Karolinum, Praha, 2006, 107-112.
- 5 Berman, M. et al: Ex-vivo Effect of Roxithromycin on Human and Rat Arterial Vasoactivity. *Interact. Cardiovasc. Thorac. Surg.* 4 (3), 2005, 232-237.
- 6 Hartl, J.: Betalaktamová antibiotika. In: Hartl, J. a kol.: *Farmaceutická chemie IV*. Karolinum, Praha, 2006, 81-94.
- 7 Hartl, J.: Antidepresiva. In: Hartl, J.: *Farmaceutická chemie II*. Karolinum, Praha, 1994, 70-79.
- 8 Hesse C. et al: Fluvoxamine Affects Sildenafil Kinetics and Dynamics. *J. Clin. Psychopharmacol.* 25 (6), 2005, 589-592.
- 9 Dec, G. W.: Istaroxime in Heart Failure. *J. Am. Coll. Cardiol.* 51 (23), 2008, 2286-2288.

- 10 Perlík, F., Lincová, D., Fendrich, Z.: Látky ovlivňující kardiovaskulární a renální systém. In: Lincová, D., Farghali H. et al.: *Základní a aplikovaná farmakologie*. 2. vyd., Galén, Praha, 2007, 219-270.
- 11 Revill, P. et al.: Istaroxime. *Drugs Future* 32 (7), 595-600.
- 12 Gobbini, M. et al.: Novel Analogues of Istaroxime, a Potent Inhibitor of Na⁺, K⁺-ATPase. *J. Med. Chem.* 51 (15), 2008, 4601-4608.
- 13 Jaroš, F. et al.: Vasorelaxant Activity of Some Oximes Derivatives. *Eur. J. Pharmacol.* 575 (1-3), 2007, 122-126.
- 14 de Lima Portella, R. et al.: Oximes as Inhibitors of Low Density Lipoprotein Oxidation. *Life Sci.* 83 (25-26), 2008, 878-885.
- 15 Ledvina, M., Stoklasová A., Cerman, J.: Metabolické osudy lipidů a cholesterolu v těle. In: Ledvina, M. a kol.: *Biochemie pro studující medicínu I. díl*. Karolinum, Praha, 2005, 193-205.
- 16 Yanagisawa, H. et al.: Novel Oximes Having 5-Benzyl-2,4-thiazolidinedione as Antihyperglycemic Agents: Synthesis and Structure-Activity Relationship. *Bioorg. Med. Chem. Let.* 10 (4), 2000, 373-375.
- 17 Takamura, M. et al.: Synthesis and Biological Activity of Novel Alpha-substituted Beta-phenylpropionic Acids Having Pyridin-2-ylphenyl Moiety as Hyperglycemic Agents. *Bioorg. Med. Chem.* 12 (9), 2004, 2419-2439.

18 Hadašová, E., Jezdinský, J.: Léčiva ovlivňující funkci žláz s vnitřní sekrecí. In: Lincová, D., Farghali H. et al.: *Základní a aplikovaná farmakologie*. 2. vyd., Galén, Praha, 2007, 383-464.

19 Watson, K. G. et al: An Orally Bioavailable Oxime Ether Capsid Binder with Potent Activity against Human Rhinovirus. *J. Med. Chem.* 46 (15), 2003, 3181-3184.

20 Barnard, D. L. et al.: In Vitro Activity of Expanded-Spectrum Pyridazinyl Oxime Ethers Related to Pirodavir : Novel Capsid-Binding Inhibitors with Potent Antipicornavirus Activity. *Antimicrob. Agents Chemother.* 48 (5), 2004, 1766-1772.

21 Chern Jyh-Haur et al: Synthesis and Antienteroviral Activity of a Series of Novel Oxime Ether-Containing Pyridyl Imidazolines. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 14 (20), 2004, 5051-5056.

22 Švihovec, J. et al.: Chemoterapie mikrobiálních, virových, parazitárních a nádorových onemocnění. In: Lincová, D., Farghali H. et al.: *Základní a aplikovaná farmakologie*. 2. vyd., Galén, Praha, 2007, 465-558.

23 Strizki, J. M. et al.: SCH-C (SCH 351125), an Orally Bioavailable, Small Molecule Antagonist of the Chemokine Receptor CCR5, Is a Potent Inhibitor of HIV-1 *in vitro* and *in vivo*. *Proc. Nat. Acad. Sci. U.S.A.* 98 (22), 2001, 12718-12723.

24 Balzarini, J. et al.: Identification of Novel Thiocarboxanilide Derivatives That Suppress a Variety of Drug-Resistant Mutant Human Immunodeficiency

Virus Type 1 Strains at A Potency Similar to That for Wild-Type Virus. *Antimicrob. Agents Chemother.* 40 (6), 1996, 1454-1466.

25 Hall, J. E. et al.: Anti-*Pneumocystis* Activity of Aromatic Diamidoximes Prodrugs. *Antimicrob. Agents Chemother.* 42 (3), 1998, 666-674.

26 Patrick, D. A. et al.: Synthesis and anti-*Pneumocystis carinii* Pneumonia Activity of Novel Dicationic Dibenzothiophenes and Orally Active Prodrugs. *Eur. J. Med. Chem.* 34 (7-8), 1999, 575-583.

27 Poeta, M. et al.: In Vitro Activities of a Series of Dication-Substituted Carbazoles, Furans, and Benzimidazoles. *Antimicrob. Agents Chemother.* 42 (10), 1998, 2503-2510.

28 Bell, C. A. et al.: Structure-Activity Studies of Dicationically Substituted Bis Benzimidazoles against *Giardia lamblia*. *Antimicrob. Agents Chemother.* 37 (12), 1993, 2668-2673.

29 Gobis, K. et al.: Synthesis and Antibacterial Activity of Novel Pyrazine Derivatives with Amidoxime Moiety. *Acta Pol. Pharm. – Drug. Res.* 63 (1), 2006, 39-45.

30 Kirilmis, C. et al.: Synthesis, Reactivity and Biological Activity of Novel Bisbenzofuran-2-yl-Methanone Derivatives. *Molecules* 10 (11), 2005, 1399-1408.

31 Rossello, A. et al.: Synthesis, Antifungal Activity, and Molecular Modeling Studies of New Inverted Oxime Ethers of Oxikonazole. *J. Med. Chem.* 45 (22), 2002, 4903-4912.